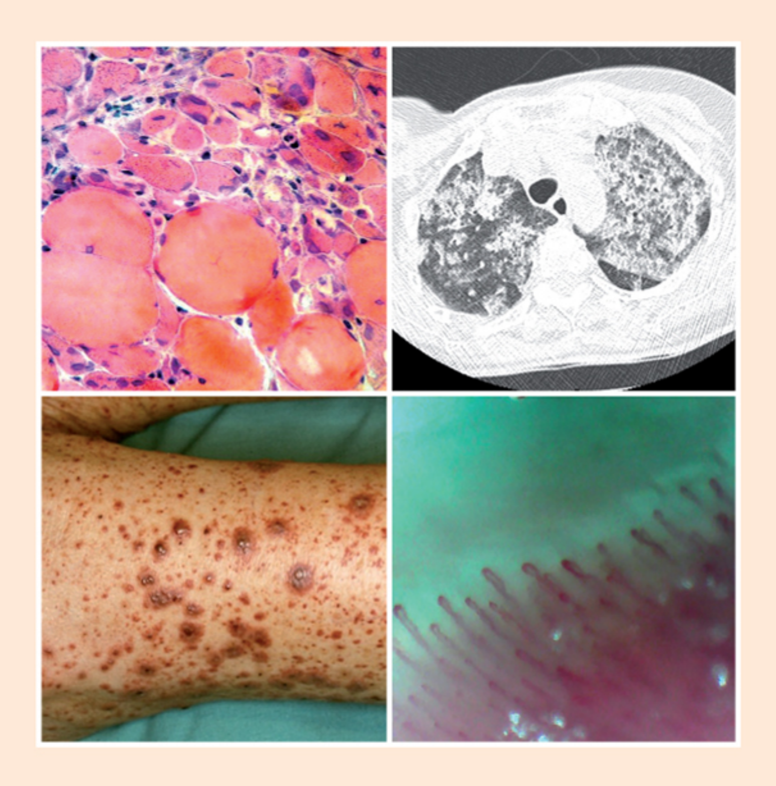
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA

MANUAL

SER



1ª EDICIÓN

Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA

MANUAL



1ª EDICIÓN

Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

EDITOR JEFE

IÑIGO RÚA-FIGUEROA FERNÁNDEZ DE LARRINOA

EDITORES

JAIME CALVO ALÉN

MARÍA JOSÉ CUADRADO LOZANO

MARÍA MERCEDES FREIRE GONZÁLEZ

VÍCTOR M. MARTÍNEZ-TABOADA

SANTIAGO MUÑOZ FERNÁNDEZ

EDUARDO ÚCAR ANGULO



ISBN edición impresa: 978-84-9022-857-9
ISBN edición electrónica: 978-84-9022-858-6

Depósito legal edición impresa: B-11.928-2014
Depósito legal edición electrónica: B-11.929-2014

Composición y compaginación: Francisco Valero

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad del médico prescribir el tratamiento y las dosis más indicadas para cada paciente. Así mismo, la enfermera debe realizar una correcta administración a cada paciente. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El Editor

PRÓLOGO

El manejo de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas es uno de los retos más apasionantes a los que se enfrenta el especialista en su práctica diaria. Su abordaje requiere aprendizaje durante el período formativo y una puesta al día constante. Si esto es válido para todas las enfermedades, tanto o más lo es para este grupo de patologías debido a la afectación sistémica de las mismas.

El objetivo de este Manual es ayudar a dar confianza a los clínicos para resolver los problemas causados por estas enfermedades de una forma efectiva y segura y sembrar inquietud para su actualización. Los distintos capítulos han sido escritos por reumatólogos, colaborando también con otros especialistas, buscando siempre la experiencia del autor y transmitiendo una visión global, práctica y actualizada de cada una de las enfermedades y situaciones descritas. En cada capítulo se ha contemplado el cuadro clínico, el diagnóstico diferencial, el enfoque diagnóstico y su manejo clínico, de forma que facilite la revisión de sus aspectos fundamentales.

Queremos agradecer a todos los autores y editores su colaboración para la publicación de este Manual, impulsado desde la Sociedad Española de Reumatología (SER), desde la que hemos realizado un gran esfuerzo para que esta obra vea, por fin, la luz. Estamos convencidos de que aparece en un momento muy oportuno, ya que otros manuales similares, escritos previamente, pueden considerarse ya desactualizados debido a la gran cantidad de nuevos datos, especialmente relacionados con la terapéutica, que han aparecido en la última década.

Esperamos que los objetivos del Manual se hayan cumplido y que sea de utilidad para los lectores.

SANTIAGO MUÑOZ FERNÁNDEZ
EDUARDO ÚCAR ANGULO

Página deliberadamente en blanco

ÍNDICE DE AUTORES

M. Ángeles Aguirre Zamorano
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Graciela S. Alarcón
Department of Medicine, Division of Clinical, Immunology and Rheumatology, School of Medicine, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama (EE. UU.).

Juan José Alegre Sancho
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Mercedes Alperi López
Sección de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

José Luis Andreu Sánchez
Servicio de Reumatología, Sección de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid.

Juan I. Aróstegui Gorospe
Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona.

Vicente Barrio Lucía
Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

Silvia Bellando-Randone
Departamento de Investigación Médica Experimental y Clínica, División de Reumatología, AOUC (Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi), Universidad de Florencia, Florencia (Italia).

María Isabel Bielsa Marsol
Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona.

Ricardo Blanco Alonso
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Rafael Cáliz Cáliz
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Jaime Calvo Alén
Sección de Reumatología, Hospital Universitario Sierrallana, Torrelavega, Cantabria.

Jordi Carbonell Abelló
Servicio de Reumatología, Hospital Parc de Salut Mar, Barcelona.

Patricia E. Carreira Delgado
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Luis Carreño Pérez
Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Ricard Cervera Segura
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona.

Tatiana Cobo Ibáñez
Sección de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

María del Pilar Cruz Domínguez
División de Investigación, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (lMSS), Ciudad de México (México).

María José Cuadrado Lozano
Louise Coote Lupus Unit, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, St Thomas' Hospital, Londres (Gran Bretaña).

Esmeralda Delgado-Frías
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

Federico Díaz-González
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

Mónica Fernández Castro
Sección de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

Antonio Fernández-Nebro
Servicio de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga.

María Mercedes Freire González
Servicio de Reumatología, Complexo Hospitalario Universitario da Coruña, A Coruña.

María Galindo Izquierdo
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

María Luz Gámir Gámir
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Rosario García de Vicuña
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

José Francisco García Llorente
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao.

José Alfredo Gómez Puerta
Division of Rheumatolgy. Brigham and Women's Hospital. Boston (EE. UU.).

M. Carmen González Vela
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Miguel Ángel González-Gay Mantecón
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Jenaro Graña Gil
Servicio de Reumatología, Complexo Hospitalario Universitario da Coruña, A Coruña.

Serena Guiducci
Departamento de Investigación Médica Experimental y Clínica, División de Reumatología, AOUC (Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi), Universidad de Florencia, Florencia (Italia).

Antonio Guilabert Vidal
Servicio de Dermatología, Fundació Hospital Asil de Granollers, Granollers, Barcelona.

Gerardo Gutiérrez Gutiérrez
Sección de Neurología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

Blanca Estela Hernández Cruz
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Isabel Illa Sendra
Servicio de Neurología, Hospital de Sant Pau, Barcelona.

Luis Javier Jara Quezada
Educación e Investigación, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Ciudad de México. Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (lMSS), Ciudad de México (México).

Juan Jiménez-Alonso
Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Juan Ángel Jover Jover
Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

Antonio Julià
Grup de Recerca de Reumatologia, Institut de Recerca Vall d´Hebron, Hospital Vall d´Hebron, Barcelona.

Gabriel Juliá-Serdá
Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Francisco Javier López Longo
Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

José Luis Marenco de la Fuente
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Carlos Marras Fernández-Cid
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Sara Marsal Barril
Grup de Recerca de Reumatologia, Institut de Recerca Vall d´Hebron, Hospital Vall d´Hebron, Barcelona.

Emilio Martín Mola
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Víctor M. Martínez-Taboada
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Marco Matucci-Cerinic
Departamento de Investigación Médica Experimental y Clínica, División de Reumatología, AOUC (Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi), Universidad de Florencia, Florencia (Italia).

Eugenio de Miguel Mendieta
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Consuelo Modesto Caballero
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Vall d´Hebrón, Barcelona.

Indalecio Monteagudo Sáez
Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Juan Mulero Mendoza
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid.

Santiago Muñoz Fernández
Sección de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

Francisco Javier Narváez García
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Soledad Ojeda Bruno
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Alejandro Olivé Marqués
Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Vera Ortiz-Santamaría
Unidad de Reumatología, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona.

Teresa Otón Sánchez
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid.

Esperanza Pato Cour
Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

José María Pego Reigosa
Unidad de Reumatología, Hospital do Meixoeiro, Vigo, Pontevedra.

José Javier Pérez Venegas
UGC Reumatología, Hospital de Jerez, Jerez, Cádiz.

Trinitario Pina Murcia
Servicio de Reumatología, Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Alicante.

Bernardo A. Pons-Estel
Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario (Argentina).

Guillermo J. Pons-Estel
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona.

José Manuel Porcel Pérez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida.

Elena Riera Alonso
Servicio de Reumatología, Hospital Universitari MútuaTerrrasa, Terrassa, Barcelona.

Beatriz Rodríguez Lozano
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

José A. Román Ivorra
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Zulema Rosales Rosado
Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

José Carlos Rosas Gómez de Salazar
Sección de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Javier Rueda Gotor
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Guillermo Ruiz Irastorza
Servicio de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Universitario Cruces, San Vicente de Barakaldo, Vizcaya.

Antonio Salar Silvestre
Servicio de Hematología Clínica, Hospital del Mar, Barcelona.

Ana I. Sánchez Atrio
Sección de Reumatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

Iñaki Sanz
Lowance Center for Human Immunology and Division of Rheumatology, Department of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia (EE.UU.).

Lucía Silva Fernández
Sección de Reumatología, Complexo Hospitalario Universitario de Ferrol, El Ferrol, A Coruña

Carmen Pilar Simeón Aznar
Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d´Hebrón, Barcelona.

Eduardo Úcar Angulo
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao.

Manuel F. Ugarte-Gil
Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima (Perú).

Lara Valor
Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Paloma Vela Casasempere
Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Juan Ignacio Villa Blanco
Sección de Reumatología, Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria.

ÍNDICE

Sección 1

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

EDITORA – M. MERCEDES FREIRE GONZÁLEZ

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

1 UTILIDAD DE LA GENÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

A. JULIÀ ■ S. MARSAL BARRIL

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) se caracterizan por la inflamación crónica de las articulaciones y de otros tejidos del cuerpo. En los últimos años ha habido un gran progreso en la caracterización de las bases genéticas que predisponen a desarrollar este grupo de enfermedades. En el presente Capítulo revisaremos la base genética de las ERAS, entendidas en sentido amplio, más prevalentes y con mayor impacto socioeconómico: la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (AP). En la última sección del Capítulo revisaremos los avances genéticos más recientes en la respuesta a fármacos (farmacogenética).

BASES GENÉTICAS DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES

El estudio de la herencia en las ERAS, como en la mayoría de las enfermedades humanas, es muy reciente. Aunque las bases de la herencia se establecieron a finales del siglo XIX por Mendel, no fue hasta la caracterización química de la molécula de ADN en 1953 por James Watson y Francis Crick que se tuvo la capacidad real de analizar la variación genética en relación con el riesgo de desarrollar una determinada enfermedad. El propio Francis Crick junto a otros investigadores estableció en 1970 el dogma central de la biología molecular sobre el que se asienta el flujo de información genética. En él se describe cómo las secuencias de ADN que forman los genes son el molde de las cadenas de ARN, cuyas secuencias son posteriormente descodificadas para generar los elementos funcionales de las células: las proteínas. Por tanto, la variación en la secuencia de ADN es la primera etapa clave en la variabilidad fenotípica de los individuos, incluyendo la susceptibilidad a desarrollar enfermedades como las ERAS y variables clínicas como la respuesta a fármacos.

Las ERAS pertenecen al grupo de enfermedades que se caracterizan por la producción de autoanticuerpos y la destrucción de tejidos por el propio sistema inmune del individuo. Caracterizadas por una presentación altamente heterogénea, las enfermedades reumáticas autoinmunes se caracterizan por una tendencia a agregarse en familias.

Aunque esta ya era una realidad para el especialista clínico, esta tendencia no pudo contrastarse científicamente hasta finales de los años sesenta del pasado siglo, cuando coincidieron la existencia de grandes registros epidemiológicos y las herramientas estadísticas adecuadas para su análisis. Dentro de las herramientas epidemiológicas más útiles para medir el grado de influencia de la variación genética en las enfermedades está la heredabilidad *(heritabilty)*. La heredabilidad es la proporción de un rasgo (normal o patológico) atribuible a la variación genética y se mide en una escala del 0 al 100%. La tabla 1.1 presenta la estimación de la heredabilidad para las principales ERAS. La aproximación más potente para calcular la heredabilidad es el uso de cohortes de gemelos. Ya que los gemelos comparten la misma influencia ambiental, la comparación de la frecuencia de la enfermedad en gemelos monocigotos (idéntica variación genética) con la frecuencia en gemelos dicigotos (50% de la variación genética idéntica) permite estimar de forma precisa la influencia real de la genética en el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Uno de los hitos en la genética de las ERAS ha sido el descubrimiento de la asociación de este grupo de enfermedades con la región del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). El CMH *(human leukocyte antigen, HLA)* es una región de 7,6 millones de pares de bases situada en el brazo corto del cromosoma 6 y que contiene alrededor de 250 genes. La mayoría de este gran número de genes codifica para proteínas que participan en la respuesta inmune adaptativa. La secuencia de ADN del CMH es muy variable puesto que es el resultado de múltiples procesos de selección natural derivados de la supervivencia de la especie humana ante diferentes agentes infecciosos. En la tabla 1.1 se presentan las secuencias específicas del CMH que están más fuertemente asociadas a la etiología de las ERAS. La asociación de estas enfermedades con el principal mecanismo de defensa ante patógenos plantea, por tanto, la paradoja de que la variabilidad genética que protege ante una enfermedad puede ser, a su vez, inductora del desarrollo de otro tipo de enfermedad.

A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, como el síndrome poliglandular autoinmune (SPA1) o el síndrome de inmunodeficiencia ligado a X (IPEX), donde la variación en la secuencia génica (genes *AIRE* y *FOXP3*, respectivamente) tiene un efecto directo en el fenotipo del individuo (p. ej., siguen patrones de herencia mendelianos), las ERAS tienen una base genética mucho más compleja. La presencia en un individuo de las variaciones genéticas de riesgo para una ERAS determinada no es suficiente para originar la enfermedad. Es, sin embargo, la interacción de esta base de riesgo con determinados factores ambientales (aún desconocidos en su mayoría), lo que desencadenará la enfermedad. Esta complejidad tiene implicaciones muy directas en el estudio genético de riesgo puesto que limita la utilidad de métodos de análisis simples como los análisis de ligamiento en familias e implica, por tanto, el desarrollo de estrategias alternativas que permitan aumentar el poder analítico.

Estudios de asociación de genoma completo

Una primera estrategia para aumentar el potencial de análisis genético en las ERAS fueron los estudios de genes candidatos. En este tipo de estudios genéticos se analiza la variación de la secuencia de aquellos que codifican para proteínas previamente implicadas en la enfermedad. Puesto que el conocimiento de las proteínas clave en las enfermedades es muy limitado, mediante esta estrategia se han estudiado tan solo un número relativamente reducido de genes. Los resultados de los estudios de genes candidatos se han caracterizado por su baja reproducibilidad debida, en gran medida, al uso de cohortes de pacientes y controles de bajo tamaño muestral. No obstante, hay algunos casos de éxito de esta estrategia en las ERAS, como el gen *PTPN22* en la AR, el gen *IL23R* en la AP y la EA, y el gen *STAT4* en el LES (tabla 1.1).

TABLA 1.1

Características genéticas principales de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS)

	Heredabilidad de la enfermedad (%)	Asociación en región *HLA*	Genes no *HLA* pre-GWAS[a]
Artritis reumatoide	60	*HLA-DRB1, HLA-B, HLA-DPB1*	*PTPN22, CTLA4, PADI4*
Artritis psoriásica	80	*HLA-Cw*0602*	*IL12B, IL23R*
Espondilitis anquilosante	97	*HLA-B27*	*IL23R, ERAP1*
Lupus eritematoso sistémico	66	*HLA-DRB1, HLA-DQA1, NOTCH4, MICB*	*STAT4, FCγRI, FCγRII, FCγRIII, C1q, PTPN22, IRF5, TYK3*

[a]Genes establecidos antes de los estudios GWAS mediante la estrategia del gen candidato.
GWAS: estudios de asociación de genoma completo; HLA: *human leukocyte antigen.*

Un avance teórico crucial para el estudio de las enfermedades complejas fue la hipótesis de la variación común-enfermedad común (p. ej., *common disease-common variant hypothesis* o CDCV). En el marco teórico de la CDCV, las enfermedades comunes en la población, como las ERAS, no se originan por variaciones raras del ADN (p. ej., mutaciones), sino por variaciones que están presentes en una frecuencia considerable (> 5% de la población). Las variaciones comunes asociadas a enfermedades comunes son mucho más fáciles de detectar, ya que no es necesario analizarlas directamente. La existencia de correlación entre los marcadores genéticos cercanos en un mismo cromosoma, o desequilibrio de ligamiento, permite detectar asociaciones genéticas, aunque no se haya analizado el polimorfismo causal exacto. La conjunción de estos 2 aspectos teóricos, junto con una revolución biotecnológica iniciada a finales del siglo XX, es lo que dio lugar a los estudios de asociación de genoma completo (*genome-wide association studies* o GWAS).

En los estudios GWAS se utilizan marcadores genéticos repartidos por todos los cromosomas, de forma que, gracias al desequilibrio de ligamiento, se puede capturar la mayoría de la información genética común presente en el genoma humano. Utilizando dispositivos de miniaturización, llamados *microarrays*, basados en el principio de complementariedad de la cadena de ADN, los investigadores genéticos pueden analizar más de 500.000 polimorfismos de ADN diferentes por cada individuo en tan solo unos pocos días. Empleando grandes cohortes de pacientes y controles se pueden comparar las frecuencias alélicas de estos miles de mar-



FIGURA 1.1 ■ Mapa cromosómico de las asociaciones genómicas con las enfermedades comunes incluyendo las reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS). Cada uno de los círculos representa una asociación significativa de un rasgo o enfermedad a escala genómica (significación, $p < 5e-8$) en el conjunto de los 22 cromosomas autosómicos y los 2 cromosomas sexuales X e Y. En la actualidad más de un 5% de las asociaciones genéticas identificadas mediante los estudios GWAS se deben a genes de riesgo para las ERAS. (Imagen adaptada del National *Human Genome Research Institute* [www.genome.gov/gwastudies]).

cadores e identificar aquellas regiones estadísticamente asociadas al riesgo de desarrollar ERAS. Una de las grandes ventajas de esta estrategia genética es que no es necesaria una evidencia biológica *a priori,* ya que se criba toda la variación común presente en el genoma. El primer GWAS para el estudio de una ERAS fue en el año 2007, concretamente en la AR. Desde entonces, y en un corto espacio de tiempo, se han llevado a cabo múltiples estudios GWAS que han permitido la identificación de un gran número de genes de riesgo para AR, AP, EA y LES. En la figura 1.1 se presenta el mapa actual de las asociaciones genéticas identificadas mediante la estrategia GWAS para todas las enfermedades comunes, incluyendo las ERAS.

El gran número de genes de riesgo identificados mediante la estrategia GWAS ha confirmado la hipótesis CDCV. En muchos casos se han identificado genes cuya vinculación fisiopatológica con la enfermedad era del todo desconocida hasta ese momento. Además, cada uno de estos nuevos descubrimientos genéticos contiene el potencial de dar lugar a una nueva aproximación terapéutica más efectiva o, incluso, de mejorar el diagnóstico de los pacientes.

Otro medida de éxito de los estudios GWAS ha sido la identificación de una base genética compartida entre las ERAS, y entre las ERAS y otras enfermedades de tipo autoinmune (fig. 1.1). Este resultado tiene una gran implicación en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estas enfermedades. La existencia de vías comunes, como la señalización por citocinas, las moléculas coestimuladoras o la señalización por factores de transcripción como el factor nuclear Kappa B (NF-κB), van a permitir acelerar el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas comunes para distintas ERAS, tal como ha supuesto el bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF).

Era postasociación de genoma completo

A pesar del gran número de loci de riesgo que han podido ser identificados para las ERAS mediante la estrategia GWAS, una gran parte de la heredabilidad en estas enfermedades todavía no se ha caracterizado. Para muchos investigadores, esto se debe al agotamiento de la hipótesis CDCV en favor de un retorno a la hipótesis inicial en la que las variantes raras estarían asociadas al riesgo de desarrollar la enfermedad (p. ej., *common disease – rare variant hypothesis*). La identificación de estas variantes raras va a ser uno de los principales retos de la genética para los próximos años. Tecnológicamente, la reciente aparición de las tecnologías de secuenciación de nueva generación (en inglés *next-generation sequencing*) está suponiendo una revolución en la capacidad de obtener información genética de cada individuo. En la actualidad hay varias plataformas que permiten llevar a cabo esta secuenciación masiva (p. ej., plataforma 454 de Roche®, SOLiD de Life Sciences®, RS de Pacific Biosciences® o sistema Hi-Seq de Illumina®); todas ellas se caracterizan por ser capaces de secuenciar de forma muy rápida —y proporcionalmente menos costosa— grandes cantidades de ADN. Sirva como ejemplo el hecho de que para generar la primera secuencia del genoma humano fueron necesarios 10 años de trabajo (1993 a 2003) de múltiples centros internacionales, mientras que con la tecnología de secuenciación actualmente disponible, un técnico de laboratorio puede secuenciar completamente un genoma humano en tan solo unos días.

En los próximos años, el uso de estas tecnologías de secuenciación masiva sobre cohortes de pacientes y controles muy bien caracterizadas epidemiológica y clínicamente permitirá completar la caracterización de la base genética de las ERAS.

FARMACOGENÉTICA EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

En los últimos 15 años, el pronóstico de las ERAS ha mejorado notablemente con la introducción de las terapias biológicas. No obstante, la experiencia con estos fármacos ha permitido constatar que para cualquier fármaco siempre existe un subgrupo de pacientes que no responde de forma efectiva. Dado el alto coste sociosanitario de estas nuevas terapias y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, ahora más que nunca es necesaria la identificación de biomarcadores que ayuden al especialista clínico a determinar qué tratamiento será el más adecuado para cada paciente.

Desde el punto de vista genético, la búsqueda de biomarcadores en las ERAS se inició con el estudio de genes candidatos pertenecientes a las vías biológicas en las que interviene el fármaco. Una de las vías más estudiadas ha sido la de los genes de la vía biológica del ácido fólico en relación con la respuesta al metotrexato. Esta vía ha sido estudiada principalmente en la AR y, hasta la fecha, los resultados han sido muy poco consistentes y replicables. En el único estudio realizado exclusivamente en AP, el gen de la dihidrofolato reductasa *(DHFR)* se asoció con la respuesta al metotrexato, aunque de forma débil ($p = 0,02$). Una de las razones por las que no se han encontrado resultados concluyentes podría ser el conocimiento incompleto de la vía del folato y, por tanto, por la posibilidad de que genes importantes en esta vía aún no hayan sido analizados. Sin embargo, la causa más probable de la falta de replicación de los resultados

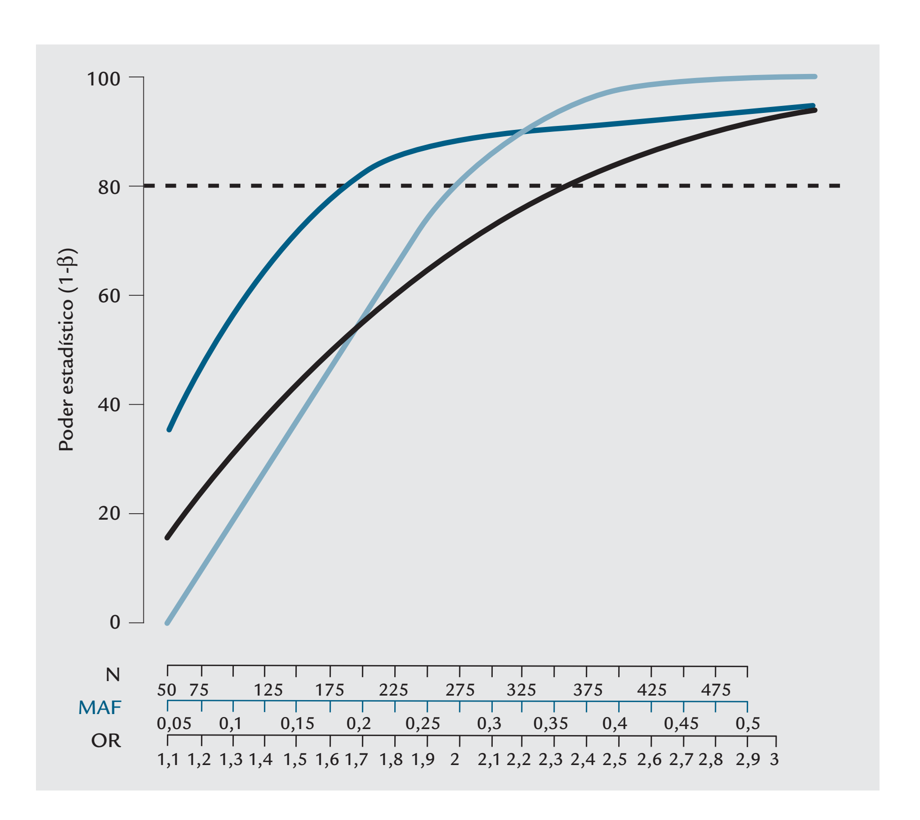


FIGURA 1.2 ■ El poder estadístico es función de diferentes parámetros genéticos. Para un polimorfismo bialélico como un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), el poder estadístico aumenta en función del tamaño muestral (N), la frecuencia del alelo menor (MAF), el tamaño del efecto genético (OR: *odds ratio*). Fijando los demás parámetros se puede observar como cada parámetro alcanza el poder estadístico necesario (p. ej., 80%, línea discontinua) en un punto determinado.

de respuesta al metotrexato puede ser la falta de poder estadístico. El poder estadístico se define como la probabilidad de identificar una asociación siendo esta verdadera (fig. 1.2). A su vez, la heterogeneidad de las cohortes de pacientes (diferencias en la edad, pauta de tratamiento, genotipo *HLA*, etc.) puede ser también un factor que enmascare las asociaciones genéticas.

Solo en la AR se han realizado estudios GWAS de respuesta a tratamientos biológicos, sobre todo anti-TNF. En ninguno de estos estudios se alcanzó el nivel de significación genómico (p. ej., $p < 5e-8$) y, por tanto, no se puede concluir que se hayan identificado loci asociados a respuesta a anti-TNF. Muy recientemente, sin embargo, investigadores españoles del consorcio IMID han conseguido validar de forma satisfactoria la asociación de la región *PDE3A-SLCO1C1* (cromosoma 12p12) con la respuesta a anti-TNF identificada originariamente en un GWAS en población danesa. Combinando la evidencia estadística de los 2 estudios genéticos, esta región genética se convierte en el primer biomarcador genético de respuesta a anti-TNF en la AR. Uno de los hallazgos más relevantes del estudio en población española ha sido la identificación de una asociación diferencial entre los diferentes fármacos anti-TNF: la asociación genética es máxima combinando infliximab y etanercept, mientras que no hay asociación de la región PDE3A-SLCO1C1 cuando se analizan pacientes tratados con adalimumab. Este resultado añade un nuevo factor de complejidad al estudio farmacogenético de los anti-TNF, implicando que no deben tratarse como un grupo homogéneo de terapias a pesar de compartir el mismo mecanismo de acción. Su funcionalidad, por tanto, puede diferenciarse a nivel genético. En un futuro próximo, estas diferencias se podrían utilizar como herramientas para mejorar la decisión terapéutica por parte del especialista clínico.

Los estudios de riesgo GWAS han aportado también nuevas vías biológicas que pueden ser clave para el desarrollo de mejores tratamientos farmacológicos. La vía *IL12B* e *IL23R*, por ejemplo, no estaba previamente asociada a la etiología de la EA y los estudios GWAS han permitido relacionar esta vía con la enfermedad. Según esta evidencia, se han iniciado estudios clínicos que estudian el efecto del bloqueo de la interleucina 17, un elemento clave de esta vía biológica, y cuyos resultados están resultando muy prometedores en el tratamiento de la EA. Otra aproximación más novedosa que explota el conocimiento genético para mejorar el tratamiento ha sido el estudio de la funcionalidad del gen de riesgo *CD40,* identificado mediante GWAS en la AR. Tras identificar la ruta de señalización de este receptor de linfocitos B, se llevó a cabo un cribado con compuestos químicos ya aprobados por la Food and Drug Administration para

identificar aquellos fármacos que fueran capaces de inhibir esta ruta de señalización. Mediante esta estrategia se lograron identificar 2 compuestos con alta capacidad inhibitoria de esta vía. Los estudios clínicos permitirán confirmar si estos nuevos compuestos son tan o más eficientes que las terapias anti-TNF en el control de la inflamación crónica en la AR.

FUTURO DE LA GENÉTICA EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

En los últimos años, la capacidad de caracterización de la secuencia del genoma humano ha evolucionado muy rápidamente. El coste asociado a las tecnologías de secuenciación va a seguir reduciéndose hasta ser finalmente accesibles como herramientas en el entorno clínico. Como cualquier tipo de herramienta diagnóstica o pronóstica, la genética tiene sus limitaciones, y solo con la integración con otras fuentes de información molecular y clínica se logrará una mejora en el control de los pacientes con ERAS. En este punto será clave la formación e incorporación, por parte del especialista clínico, de este nuevo tipo de información. En un futuro cada vez más cercano, la genética será una herramienta clave para el manejo de los pacientes por parte del especialista clínico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Cirulli ET, Goldstein DB. Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. Nat Rev Genet 2010;11:415-425.

Cotsapas C, Voight BF, Rossin E, Lage K, Neale BM, Wallace C, et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. PLoS Genet 2011; 7: e1002254.

Julià A, Marsal S. The genetic architecture of rheumatoid arthritis: from susceptibility to clinical subphenotype associations. Curr Top Med Chem 2013; 13: 720-31.

Lander ES. The new genomics: global views of biology. Science 1996; 274: 536-9.

Marsal S, Julià A. Rheumatoid arthritis pharmacogenomics. Pharmacogenomics 2010; 11: 617-9.

McDermott M, Kastner DL, Holloman JD, Schmidt-Wolf G, Lundberg AS, Sinha AA, et al. The role of T cell receptor beta chain genes in susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 91-5.

2

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS SISTÉMICAS

F.J. LÓPEZ LONGO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) se caracterizan por la formación de autoanticuerpos que pueden detectarse mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), *immunoblotting* (IB), *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) u otros enzimoinmunoanálisis (EIA). Para evaluar su utilidad diagnóstica se calcula la sensibilidad (positivos verdaderos), la especificidad (negativos verdaderos), el valor predictivo positivo (VPP) (probabilidad de enfermedad si es positivo), el valor predictivo negativo (VPN) (probabilidad de no padecer la enfermedad si es negativo) y, en especial, la probabilidad del diagnóstico (*likehood ratio* o LR).

FACTORES REUMATOIDES

Los factores reumatoides (FR) reconocen epítopes localizados en el fragmento Fc de la inmunoglobulina (Ig) G. Suelen ser de clase IgM (FR-IgM) y se detectan por nefelometría o ELISA en un 70-90% de los pacientes con artritis reumatoide (AR) grave, aunque en las unidades de asistencia primaria la sensibilidad es menor (20-36%). La especificidad oscila entre el 75 y el 90%. Pueden detectarse en el síndrome de Sjögren (SS) y otras ERAS, infecciones, neoplasias, otras enfermedades inflamatorias y hasta en un 8% de sanos, en especial por encima de los 60 años de edad. La negatividad del FR no excluye la AR. El VPP del FR-IgM oscila entre el 57 y el 98% pero, aceptando que la AR afecta al 1% de la población general, el VPP sería muy bajo, por lo que es poco útil en el cribado de AR en la población general.

El FR se asocia con una enfermedad articular erosiva grave y un mayor riesgo de manifestaciones extraarticulares, menor capacidad funcional y peor pronóstico.

ANTICUERPOS FRENTE A PROTEÍNAS CITRULINADAS

Los anticuerpos frente a proteínas citrulinadas reaccionan con otras proteínas citrulinadas como vimentina, coláge-

TABLA 2.1

Clasificación de los anticuerpos antinucleares

Estructuras	Anticuerpos dirigidos frente a	
Membrana y matriz nuclear	Antiláminas A/B/C Antiporos nucleares Antirreceptor lámina B	Antimatriz nuclear Anti-A1 hnRNP Anti-A2 hnRNP/RA33
Nucleosomas (proteínas asociadas a ADN)	Anti-ADN nativo (antihistonas) Antitopoisomerasa I (Scl70) Antitopoisomerasa II Anti-PCNA/ciclina	Anti-ADN monocatenario Anti-MMG y anti-LMG Anticentrómero A/B/C Anti-Ku/Ki/SL
Proteínas asociadas a ARN	Anti-U1 RNP 70KD/A/C Anti-Sm BB'/D Anti-La/SSB	Anti-U2 RNP A´/B´´ Anti-Ro/SSA (60/52) Anti-ARN sintetasas (Jo1)
Nucleolos y ribosomas	Anti-RNA polimerasa I, II, III Anti-U3 RNP/fibrilarina Anti-Pm-Scl Anti-SRP Antirribosomas P0/P1/P2 Anti-ARNsa P	Anti-Th/To Anti-NOR90 Anti-B23/nucleoplasmina Anti-MAS Anti-ARN Anti-ADP ribosa polimerasa
Otros	Anti-Su Anti-Me	Anti-Ma Anti-Mi1 y anti-Mi2

no tipo II, fibrina, fibrinógeno, proteína básica de la mielina, α-enolasa y proteínas nucleares del virus Epstein-Barr o el péptido citrulinado cíclico. Son característicos de AR (sensibilidad 70-80%, especificidad 94-99%, VPP 87% y LR positivo de 12,9). Su detección, no su concentración, se relaciona con enfermedad articular grave y manifestaciones extraarticulares. Pueden aparecer en otras ERAS.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son anticuerpos dirigidos contra autoantígenos localizados en los núcleos celulares. Pueden clasificarse de acuerdo con la estructura reconocida (tabla 2.1) o las enfermedades asociadas (tabla 2.2).

La mayoría de los ANA y de los anticuerpos anticitoplasmáticos se detectan conjuntamente mediante IFI sobre células epiteliales humanas de carcinoma laríngeo (HEp-2). Los falsos negativos son poco frecuentes (< 1%), por lo que no están justificadas otras técnicas en sueros negativos. Son significativos los títulos superiores a 1:40 en adultos y a 1:20 en niños. La detección de ANA no es útil en pacientes sin signos o síntomas de ERAS. En otras enfermedades y en el 30% de los individuos sanos pueden aparecer títulos bajos y el porcentaje aumenta con la edad.

TABLA 2.2

Autoanticuerpos en las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

Enfermedad	Autoanticuerpo
Artritis reumatoide	Factor reumatoide Anticuerpos frente a proteínas citrulinadas Antipéptido citrulinado cíclico
Lupus eritematoso sistémico	Anti-ADN nativo, anti-Sm, antifosfolípidos Anti-U1RNP, anti-Ro/SS-A 60 kD y 52 kD Anti-La/SS-B
Polimiositis/ dermatomiositis	Antisintetasas, anticuerpos asociados a neoplasias y otros específicos de polimiositis
Esclerosis sistémica (esclerodermia)	Antitopoisomerasa I (Scl 70) Anticentrómero, antinucleolares
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	Anti-U1RNP
Síndrome de Sjögren	Anti-Ro/SS-A 60 kD y 52 kD, anti-La/SS-B Factor reumatoide
Vasculitis necrosantes sistémicas	Anticitoplasma de neutrófilo humano Antimieloperoxidasa, antiproteinasa 3
Síndrome antifosfolípido	Anticardiolipina, anti-β-glicoproteína 1 Anticoagulante lúpico

CUADRO 2.1

INDICACIONES PARA EL ESTUDIO DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

ABSOLUTAS

Síntomas generalmente relacionados con ERAS

- Combinaciones de síntomas que sugieren lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, polimiositis, síndrome de Sjögren o artritis reumatoide
- Artritis idiopática juvenil
- Hepatopatías autoinmunes
- Eritema malar en mariposa, lupus discoide, lupus eritematoso cutáneo subagudo o fotosensibilidad
- Esclerodactilia, esclerodermia, fenómeno de Raynaud, edema en el dorso de las manos, hipomotilidad esofágica o fibrosis pulmonar
- Pápulas de Gottron, heliotropo, xeroftalmía o nódulos reumatoides

RELATIVAS

Síntomas que pueden estar relacionados con ERAS

- Oligoartritis o poliartritis no erosivas, úlceras orales, alopecia, lesiones eritematopapulosas inespecíficas, vasculitis, serositis, proteinuria, alteraciones del sedimento renal, insuficiencia renal, manifestaciones del sistema nervioso central y periférico, anemia hemolítica, leucopenia y trombopenia no relacionadas con fármacos o trombosis
- Telangiectasias, calcinosis o lesiones isquémicas en los dedos
- Artralgias, debilidad muscular, mialgias, aumento de enzimas musculares
- Linfadenomegalia, xerostomía, rigidez matutina articular o poliartralgias inflamatorias

ERAS: enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas.

TABLA 2.3

Patrones de inmunofluorescencia nuclear

Patrón	Localización	Tinción cromosomas	Anticuerpos
Homogéneo	Difusa o uniforme	Positiva	Antinucleosomas Anti-ADN Antihistonas
Periférico	Anular adyacente a membrana nuclear interna	Positiva	Anti-ADN nativo Anti-proteínas-ADN
Moteado o granular	Gránulo fino	Negativa	Anti-ENA
	Gránulo grueso Seudocentromérico Pleomórfico fino/grueso Gránulos VLS (3-10)	Positiva Negativa Positiva o negativa Positiva	Anticentrómero Anti-NSP-I *(nuclear speckled)* Anticiclina Antihistona H3
Nucleolar	Nucléolos	Negativa	Antinucleolares
Mixto	Variable	Positiva o negativa	Combinaciones

ENA: *extractable nuclear antigen.*

Los ANA son positivos en lupus eritematoso sistémico (LES) (sensibilidad 100%, especificidad 86%, VPP 12-49%), lupus inducido por fármacos o enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC); en el 70-90% de los pacientes con esclerosis sistémica (ES), polimiositis (PM) o SS; y en el 30-70% de los pacientes con AR o artritis idiopática juvenil (AIJ). Con menor frecuencia se detectan en enfermedades autoinmunes, infecciosas, hepáticas o neoplásicas. Las indicaciones para solicitar ANA se resumen en el cuadro 2.1. Los patrones de IFI nuclear son, en general, de poca utilidad para el diagnóstico (tabla 2.3). El patrón anular (o periférico) sugiere LES y la mitad de los pacientes con AIJ y ANA desarrollan uveítis crónica. El patrón centromérico es característico de ES limitada.

La IFI está siendo sustituida por un ELISA automático con extractos nucleares (sensibilidad 94%, especificidad 86% y VPN 99%), muy útil para descartar sueros negativos. Sin embargo, el VPP es bajo (36%), por lo que debe confirmarse con antígenos purificados. Hay sistemas de ELISA o EIA automáticos de detección simultánea en suero o saliva, más rápidos y reproducibles.

Anticuerpos antinucleosomas y anticromatina

Reaccionan con los complejos ADN-histona nativos, formados por series de nucleosomas. Se detectan hasta en un 70% de pacientes con LES, asociados a nefritis, y en otras ERAS.

Anticuerpos anti-ADN

Los anticuerpos anti-ADN nativo reconocen epítopes comunes en los grupos fosfatodesoxirribosa del ADN bicatenario y monocatenario. Las técnicas más sensibles son el radioinmunoanálisis (RIA) con polietilenglicol, que detecta anticuerpos de alta avidez, y el ELISA, que detecta los de alta y baja avidez (sensibilidad 70% y especificidad 84% en LES). Las técnicas más específicas para detectar los anticuerpos anti-ADN nativo son el RIA clásico (prueba de Farr) y la IFI sobre hemoflagelados, *Crithidia luciliae*, que permite identificar los anticuerpos por su unión al ADN nativo del quinetoplasto (sensibilidad 62% y especificidad 99% en LES).

Los anticuerpos anti-ADN nativo de alta avidez se consideran patognomónicos de LES. Se detectan en el 60-70% de los casos y hasta en un 90% con enfermedad activa. Se han relacionado con nefropatía y manifestaciones del sistema nervioso central. Pueden aparecer o aumentar antes de las exacerbaciones, pero pueden verse concentraciones estables, altas o bajas.

Anticuerpos antihistonas

Pueden reaccionar con las fracciones aisladas (H1, H2A, H2B, H3 y H4), con el complejo ADN-histona (fenómeno LE) o con el octámero formado por los dímeros H2A-H2B y H3-H4. Son característicos del lupus inducido por fármacos, en particular por procainamida (anti-H1 y H2A-H2B), hidralazina (anti-H3-H4) e isoniazida. Se detectan mediante IB o ELISA en más de la mitad de los pacientes con LES sin correlación clínica (anti-H1 y H2A-H2B), en AR, AIJ y otras ERAS, y en individuos sanos.

Anticuerpos anti-Scl 70

Los anticuerpos anti-Scl 70 reaccionan con la enzima ADN-topoisomerasa 1. Son específicos de la ES y se detectan por ELISA hasta en un 70% en las formas difusas y un 10-15% en las limitadas. Se asocian significativamente con enfermedad intersticial pulmonar, isquemia digital, insuficiencia renal, enfermedad cardíaca grave y manifestaciones neurológicas. Pueden detectarse en algunos pacientes con LES, relacionados con hipertensión pulmonar y nefropatía.

Los anticuerpos antitopoisomerasa II-α, identificados en fibrosis pulmonar idiopática, se detectan en el 22% de los pacientes con ES.

Anticuerpos anticentrómero

Reconocen proteínas laminares del quinetocore cromosómico (CENP), sobre todo la proteína centromérica B (19 kD). Se detectan mediante IFI, IB o ELISA en ES limitada (70-85%), ES difusa (10-30%) y en otras ERAS (< 5%). Se asocian con una mayor frecuencia de fenómeno de Raynaud (fR), esclerodactilia, calcinosis, telangiectasias, artralgias, hipomotilidad esofágica e isquemia periférica grave con úlceras digitales. En SS pueden detectarse anticuerpos anti-CENP-B y C (3-15%). Se asocian a baja prevalencia de complicaciones oculares y mayor frecuencia de fR y disfagia. No suelen desarrollar ES.

Anticuerpos frente a otras proteínas no histonas asociadas al ADN

Los anticuerpos antiláminas se detectan en algunos pacientes con hepatopatías autoinmunes, LES o esclerodermia lineal. Los anticuerpos anti-HMG *(high-mobility group)* aparecen en LES (30%), SS, AR y AIJ. Los anticuerpos anti-HMG 17 se asocian a nefropatía y mayor actividad clínica del LES. Los ANA de 14 kD o NA14 pueden ser útiles para diferenciar el SS primario (14%) del secundario y otras ERAS (< 5%). Los anticuerpos anti-Ku (Ki/SL) se detectan en el 10-20% de los pacientes con LES, ES limitada o PM. En la ES, los anticuerpos anti-p53 se relacionan con mayor duración de la enfermedad y menos fibrosis cutánea y pulmonar y los anti-ATF (*activating transcription factor*)-2 con más fibrosis pulmonar.

Anticuerpos anti-Sm y anti-U1RNP

Reaccionan con partículas ribonucleoproteicas nucleares de pequeño tamaño (snRNP). Los anticuerpos anti-Sm precipitan varios tipos de ARN (U1, U4, U5 y U6-RNA) y reconocen los polipéptidos BB' (28/29 kD) y D (14 kD). Los anticuerpos anti-U1RNP precipitan U1-RNA y reaccionan con el polipéptido de 70 kD de la matriz nuclear y con las proteínas A (33 kD) y C (22 kD) U1snRNP. Suelen detectarse, como el resto de los ENA *(extractable nuclear antigens)*, por ELISA o EIA.

Los anticuerpos anti-Sm son específicos de LES, especialmente frente al polipéptido D. La frecuencia es variable, entre el 5 y el 60%. Son menos frecuentes en caucasianos que en asiáticos o afroamericanos. En Europa se detectan en el 5-15% de los pacientes (especificidad 99,7% y VPP 96,5% en LES). Se han relacionado con una mayor prevalencia de fR, erupción malar o lupus discoide, adenopatías y fiebre, vasculitis, miositis, serositis, neumonitis, enfermedad intersticial pulmonar, leucopenia, trombosis, nefropatía y manifestaciones neurológicas, pero no siempre se ha confirmado.

Los anticuerpos anti-U1RNP son característicos de la EMTC y necesarios para su diagnóstico, pero no son específicos. Se detectan en LES (30-50%) y otras ERAS. El ELISA anti-RNP es sensible (96,1%) y específico (82,2%) en el diagnóstico de EMTC, pero el VPP es bajo (21,5%). Se asocian a menos nefropatía y más artritis, fR, edema de manos, miositis, esclerodactilia, hipomotilidad esofágica, serositis y FR.

Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B

Reconocen complejos ribonucleoproteicos de pequeño tamaño nucleares o citoplasmáticos (scRNP). Los anticuerpos anti-Ro precipitan varios ARN humanos (hY 1-5) y reconocen isoformas de 2 proteínas, de 52 y 60 kD. Los anticuerpos anti-Ro60 suelen detectarse por ELISA en SS primario (60-70%), LES (30-40%) y otras ERAS. Son característicos del lupus neonatal, del lupus cutáneo subagudo, del lupus ANA-negativo y del lupus asociado a déficit congénito de complemento. En LES se asocian con lesiones cutáneas fotosensibles, trombocitopenia, FR, manifestaciones pulmonares, arritmias, vasculitis cutánea y SS secundario. En el SS primario se relacionan con manifestaciones extraglandulares, citopenias, FR, crioglobulinemia y disminución de complemento. Los anticuerpos anti-Ro52 se detectan por EIA o IB. Son más frecuentes en SS que en LES o en el lupus cutáneo subagudo. Se detectan en PM (55%), dermatomiositis (DM) (22%) y solapamientos PM-ES (33%), y se relacionan con el desarrollo de enfermedad intersticial pulmonar.

Los anticuerpos anti-La precipitan los hY 1-5 Ro-RNA y otros ARN de origen humano y viral, y reconocen una proteína de 40-50 kD. Se detectan en SS primario (50-60%), LES (10-15%) y otras ERAS. Suelen aparecer junto a los anticuerpos anti-Ro y en LES se asocian con baja frecuencia de nefropatía.

Otros anticuerpos antirribonucleoproteínas

Entre un 20 y un 40% de los pacientes diagnosticados de AR, LES o EMTC presentan anticuerpos anti-RA 33, que reaccionan con una proteína del espliceosoma ligada al RNP heteronuclear (hnRNP-A2). Se detectan anticuerpos anti-U11/U12RNP en ES (3%), asociados a manifestaciones gastrointestinales y fibrosis pulmonar.

Anticuerpos antisintetasas y otros anticuerpos específicos de miositis

Los anticuerpos antisintetasas más frecuentes son los dirigidos frente a la enzima histidil-t-RNA sintetasa de 50 kD (Jo1). Son específicos de PM y se detectan en el 20-30% de los pacientes. Los demás anticuerpos antisintetasas aparecen en menos de un 5% de pacientes (PL-7/treonil-tRNA, PL-12/alanil-tRNA, EJ/glicil-tRNA, OJ/isoleucil-tRNA, JS, KS, ZO, YRS). Se asocian con enfermedad intersticial pulmonar, artritis, fR, SS y anticuerpos anti-Ro52.

Los anticuerpos frente a la proteína CADM *(cancer associated dermatomyositis)*-140 reconocen la proteína 1 del dominio C de la helicasa ARN codificada por el gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma (MDA5). Estos anticuerpos se detectan en pacientes con DM (7-30%) y se han relacionado con DM amiopática, poliartritis similar a la AR, enfermedad intersticial pulmonar, calcinosis y en formas juveniles.

Se detectan anticuerpos anti-SRP *(signal recognition particle)* en PM-DM (2-8%), pero no son específicos. Se asocian con miopatía grave y mala respuesta a glucocorticoides. Otros anticuerpos específicos de miositis son los anticuerpos anti-Mi-2, anti-PMScl, anti-MJ (NXP-2), anti-SAE *(small ubiquitin-like modifier activating enzyme)* y anti-p155/p140-Tγ *(transcription intermediary factor 1-gamma)*. Los anticuerpos anti-Mi2 son exclusi-

TABLA 2.4

Anticuerpos antifosfolípidos y sus antígenos

Anticuerpos	Antígenos
Anticuerpos relacionados con falsos positivos en las pruebas de sífilis (reaginas)	Lecitina Colesterol (antígeno VDRL) Cardiolipina
Anticuerpos que inhiben *in vitro* las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos (anticoagulante lúpico)	Fosfolípidos aniónicos
Anticardiolipina	Cardiolipina Beta-2 glucoproteína 1
Anticuerpos dirigidos frente a otros fosfolípidos de carga negativa	Fosfatidilserina Fosfatidilcolina Ácido fosfatídico fosfatidilglicerol fosfatidilinositol
Anticuerpos antifosfolípidos de carga neutra	Fosfatidiletanolamina
Anticuerpos antilipoproteínas de baja densidad	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas Apolipoproteína B100 modificada
Anticuerpos dirigidos frente a proteínas del sistema de coagulación	Tromboplastina Protrombina Trombomodulina Proteína S Proteína C Factor XI Factor XII Factor activador plasminógeno Precalicreína Quininógenos
Anticuerpos dirigidos frente a proteínas del sistema de complemento	Componente C4 Factor H
Anticuerpos antianexinas	Anexina V Anexina XI (asociada a calciclina 56 kD)

vos de la DM, pero aparecen únicamente en el 11-18% de los pacientes. Los anticuerpos anti-p155/p140-TIF1γ aparecen en PM (21%), DM juvenil (29-33%), DM paraneoplásica (75%), DM (16-21%) y PM asociada a otras ERAS (15%). Son útiles en el diagnóstico del 40% de los pacientes con DM que desarrollan cáncer (especificidad 89%, sensibilidad 78%, VPP 58% y VPN 95% y LR positiva 6,8).

Anticuerpos antinucleolares

Los anticuerpos anti-PM-Scl se detectan en pacientes con solapamiento PM-ES (17-50%), PM (8%) o ES (12-20%) y se asocian con debilidad muscular, fibrosis pulmonar, fR y manos de mecánico. Los anticuerpos anti-RNA polimerasa III se detectan en un 5-20% de pacientes con ES difusa y se asocian con crisis renal esclerodérmica. Los anticuerpos anti-U3-RNP o antifibrilarina son más frecuentes en afroamericanos con ES (18%) y se asocian con inicio precoz de la enfermedad, úlceras digitales, diarrea y pericarditis. Los pacientes con anticuerpos anti-Th/To (< 3%) tienen con frecuencia esclerodactilia, pericarditis e hipertensión pulmonar. Los anticuerpos anti-PCNA *(proliferating cell nuclear antigen)* se detectan por ELISA en menos del 5% de LES. Los anticuerpos anti-P ribosomal reconocen 3 fosfoproteínas ribosómicas de 17, 19 y 38 kD. Se detectan en el 10-20% de los pacientes con LES y se ha sugerido su asociación con manifestaciones neuropsiquiátricas, en particular psicosis, y anticuerpos anti-Sm.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) se unen a complejos proteína-fosfolípido (tabla 2.4). Los anticoagulantes lúpicos (AL) se detectan mediante pruebas coagulométricas. Los anticuerpos anticardiolipina/β2-glucoproteína 1 (CL/β2GP1) de clase IgG e IgM se detectan por ELISA. Los anticuerpos anti-β2GP1 son más específicos del síndrome antifosfolipídico (SAF), pero mucho menos sensibles que la detección de anticuerpos anti-CL. Los AAF detectados en infecciones pueden unirse a la cardiolipina en ausencia de β2GPI. La detección de AL y anti-CL/β2GP1 es el principal criterio de laboratorio para el diagnóstico de SAF.

ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) son anticuerpos dirigidos frente a antígenos localizados

TABLA 2.5

Enfermedades relacionadas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

Asociación	Enfermedad	% C-ANCA	% P-ANCA
Demostrada	Granulomatosis Wegener	50-90	1-30
	Poliarteritis nodosa microscópica	15-50	50-80
	Poliangeítis	40-50	10-20
	Glomerulonefritis rápidamente progresiva	15-50	45-70
	Enfermedad de Churg-Strauss	2-25	50-70
	Vasculitis inducida*	< 10	< 10
Posible	Preeclampsia y eclampsia	< 5	80
	Fibrosis quística con infecciones	60	< 5
	Virus de la inmunodeficiencia humana	40	33
	Poliarteritis nodosa clásica	2-25	10-20
	Vasculitis de hipersensibilidad	< 5	< 5
	Púrpura de Schönlein-Henoch	< 5	< 5
	Nefropatía IgA	< 5	< 5
	Enfermedad de Kawasaki	< 5	< 5
	Vasculitis de células gigantes	< 5	< 5
	Enfermedad de Takayasu	< 5	< 5
	Granulomatosis linfomatoide	< 5	< 5
	Policondritis	< 5	< 5
	Lupus eritematoso sistémico	< 5	7-50
	Síndrome de Sjögren	< 5	5-10
	Artritis reumatoide	< 5	10-50
	Artritis idiopática juvenil	< 5	10-35
	Colitis ulcerosa	14	40-75
	Enfermedad de Crohn	< 5	7-40
	Colangitis esclerosante primaria	< 5	4-5
	Hepatitis autoinmune de tipo I	< 5	30-70
	Neumonías	< 5	< 5
	Lepra lepromatosa	< 5	< 5
	Enfermedad de Lyme	< 5	< 5
	Malaria aguda	< 5	< 5
	Leptospirosis	< 5	< 5
	Aspergilosis	< 5	< 5
	Cromomicosis	< 5	< 5
	Amebiasis	< 5	< 5
	Neoplasias	< 5	< 5
	Hemodiálisis periódica	< 5	15
	Individuos sanos	2	6

*Hidralazina, tionamidas (propiltiouracilo, carbimazol), carbamacepina, minociclina, metimazol, d-penicilamina, alopurinol, sílice.
ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

en los gránulos citoplasmáticos de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y los monocitos humanos, como proteinasa 3 (PR3), mieloperoxidasa (MPO), lactoferrina y otras proteasas. Mediante IFI sobre neutrófilos humanos fijados con etanol se diferencian patrones citoplasmáticos (C-ANCA), perinucleares (P-ANCA) y mixtos o atípicos (A-ANCA). La técnica de ELISA permite identificar anticuerpos anti-PR3 y anti-MPO. El 80-90% de los sueros C-ANCA reconoce la enzima PR3, aunque algunos contienen solo anticuerpos anti-MPO. Entre un 40 y un 70% de los sueros P-ANCA contienen anticuerpos anti-MPO.

Los ANCA se asocian significativamente con el desarrollo de vasculitis o glomerulonefritis necrosantes, pero se detectan en otras enfermedades (tabla 2.5). La combinación de los anticuerpos C-ANCA/anti-PR3 y P-ANCA/anti-MPO tiene una sensibilidad del 72% y una especificidad del 98% en el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de vasculitis asociada a ANCA o glomerulonefritis pauciinmune. La concentración de anticuerpos anti-PR3 o anti-MPO puede relacionarse con la actividad clínica en algunos pacientes, aunque la utilidad de estos anticuerpos para predecir o prevenir las recidivas aún no ha sido establecida.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

García-Castro M, López-Longo FJ, Casas MD, Díez-Merchán I, Carpena M, Carreño L. ¿Cuándo solicitar los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo? Seminarios de la Fundación Española de Reumatología 2008; 9: 235-9.

López-Longo FJ, Carreño L. Pruebas serológicas en las enfermedades autoinmunes. Medicine 2013; 11: 2084-92.

Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. Nat Rev Neurol 2011; 7: 343-54.

Villalta D, Imbastaro T, Di Giovanni S, Lauriti C, Gabini M, Turi MC, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2012; 12: 114-20.

Página deliberadamente en blanco

3 VALOR DE LA BIOPSIA E IMPORTANCIA DEL PATÓLOGO EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

M.C. GONZÁLEZ VELA

CONTENIDO

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LAS VASCULITIS

El término vasculitis engloba a un grupo heterogéneo de procesos con un fondo anatomopatológico común, como la presencia de inflamación de los vasos sanguíneos, que puede asociarse a necrosis de la pared vascular. La localización de los vasos, su diferente tamaño y la distinta histopatología, constituyen características que definen los diferentes síndromes vasculíticos y permiten su individualización. Actualmente, más que una clasificación de las vasculitis, el Consenso Internacional para la Nomenclatura de las Vasculitis (Chapel Hill, 2012) lo que hace es definirlas en diferentes categorías, especialmente considerando el tamaño del vaso y, en menor medida, el subtipo morfológico de la inflamación predominante.

Vasculitis según el tipo de inflamación

Vasculitis necrosante aguda

En este caso, las paredes vasculares muestran un proceso inflamatorio transmural rico en neutrófilos y, en menor medida, histiocitos, con fenómenos de cariorrexis y donde es frecuente la necrosis fibrinoide (fig. 3.1A).

Vasculitis granulomatosa

Lo más característico es la presencia de un infiltrado mononuclear con predominio de histiocitos (fig. 3.1B), con formación de granulomas y, en ocasiones, están presentes células gigantes.

Vasculitis según el tamaño del vaso afectado

Vaso grande

La aorta y sus ramas principales (arterias de los miembros, cabeza y cuello) y sus análogas venosas. Son vasos con diámetro > 1 cm.

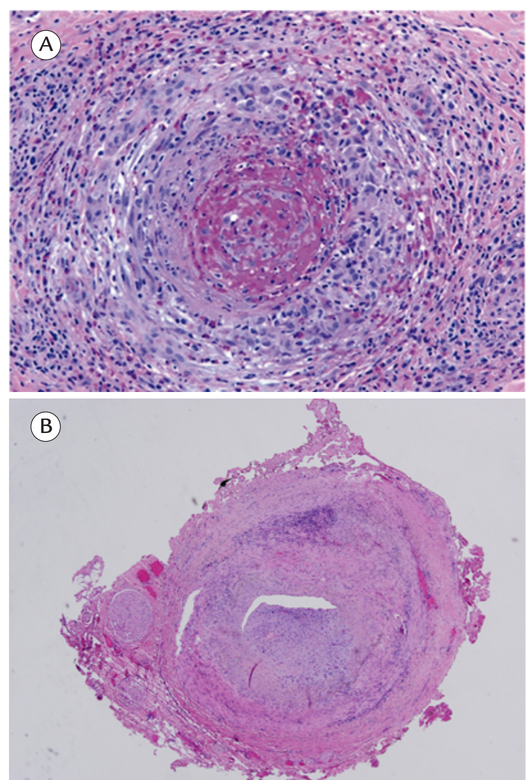


FIGURA 3.1 ■ **A:** Arteria con un infiltrado inflamatorio transmural formado por abundantes neutrófilos y con necrosis fibrinoide (PAS, ×400). **B:** Arteria con una inflamación formada por linfocitos e histiocitos que afecta a la capa media y a la adventicia con proliferación subintimal (H&E, ×65).

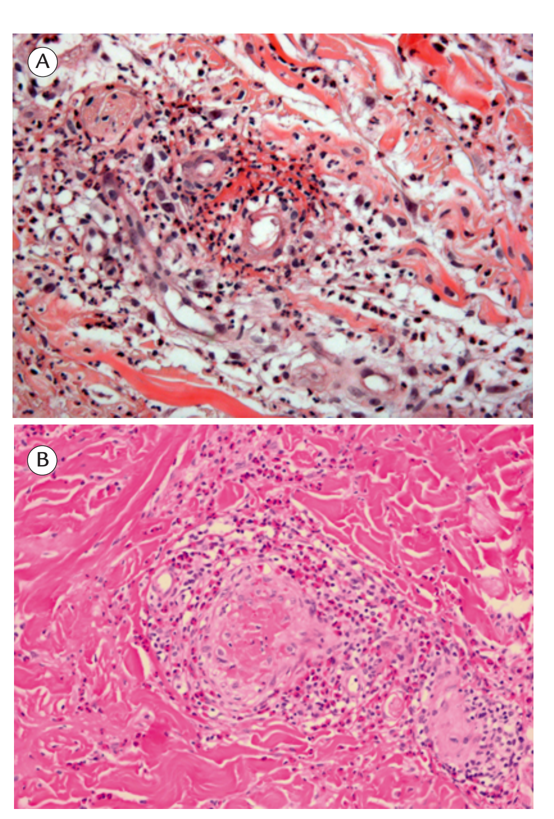


FIGURA 3.2 ■ **A:** Piel con vasculitis de pequeños vasos en dermis superior con infiltración de neutrófilos y leucocitoclasia (H&E, ×100). **B:** Vasculitis de vasos de pequeño calibre con abundantes eosinófilos en la pared vascular y en el colágeno dérmico (H&E, ×100).

La arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes son indistinguibles histológicamente y ambas son predominantemente granulomatosas.

Vaso mediano

Arterias viscerales principales y sus ramas iniciales y sus análogas venosas. Vasos > 300 μ de diámetro.

Las principales variantes son la poliarteritis nodosa (PAN) y la enfermedad de Kawasaki; en ambos tipos, la inflamación es de tipo necrosante aguda. La PAN es una vasculitis necrosante de arterias de mediano y pequeño calibres, sin existencia de glomerulonefritis (GN), ni vasculitis en arteriolas, capilares ni vénulas.

Vaso pequeño

Arterias intraparenquimatosas < 300 μ, arteriolas, capilares y vénulas.

La lesión histológica común a todas las formas de vasculitis de vasos pequeños es la necrosis fibrinoide con infiltración de células inflamatorias, predominantemente de neutrófilos con leucocitoclasia (fig. 3.2A).

Estas vasculitis afectan no solamente a vasos de calibre pequeño, sino también a arterias de tamaño mediano. En este grupo de vasculitis hay que diferenciar a las que se asocian a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y a las que se asocian a inmunocomplejos (IC). Las vasculitis asociadas a ANCA son: poliangeítis microscópica (PAM), poliangeítis con granulomatosis (granulomatosis de Wegener) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss). Las vasculitis asociadas a IC son: enfermedad antimembrana basal glomerular (EAMBG), vasculitis crioglobulinémica (VC), vasculitis IgA y vasculitis urticarial (VU).

LA BIOPSIA CUTÁNEA EN LAS VASCULITIS SISTÉMICAS

La biopsia cutánea resulta fundamental en el abordaje del paciente con sospecha de vasculitis; sin embargo, el diagnóstico se basa en la correlación de los hallazgos clínicos, analíticos, radiológicos e histopatológi-

cos. No hay unos marcadores específicos que permitan diferenciar las vasculitis limitadas a la piel y las vasculitis sistémicas.

Es importante tener en cuenta que las biopsias tipo *punch* o por "afeitado" solo permiten estudiar los vasos de calibre pequeño de la piel, mientras que en una biopsia que se extienda al panículo adiposo se pueden estudiar también vasos de mediano calibre. Para el estudio y clasificación de las vasculitis cutáneas es aconsejable enviar la biopsia en fresco, para así poder hacer estudios de inmunofluorescencia directa (IFD).

En el estudio histológico de las vasculitis cutáneas es importante determinar el calibre de los vasos dañados, el tipo de infiltrado inflamatorio que predomina y los hallazgos de IFD (cuadro 3.1). La lesión vascular es la misma y solo hay algunos datos histológicos que puedan orientar a un tipo de agente. Así, en las vasculitis sépticas el infiltrado es de predominio neutrofílico y suele asociarse con pústula subepidérmica e intraepidérmica. En la poliangeítis con granulomatosis, en algunos casos, además de la vasculitis hay un infiltrado inflamatorio granulomatoso que rodea áreas necróticas. La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis puede mostrar eosinofilia tisular y un infiltrado granulomatoso extravascular con predominio de eosinófilos y sus productos de degradación ("granulomas rojos") (fig. 3.2B).

En la fase activa de la PAN las lesiones histológicas se caracterizan por necrosis fibrinoide segmentaria con infiltración leucocitaria en todo el espesor de la pared; puede haber trombosis y seudoaneurismas. Las lesiones agudas evolucionan hacia la esclerosis con fibrosis de la pared arterial, organización del tejido lesionado y recanalización de trombos. Hay una forma localizada de PAN que afecta de forma predominante a la piel denominada PAN cutánea.

BIOPSIA RENAL EN LAS VASCULITIS SISTÉMICAS

Cualquier vasculitis sistémica puede afectar al riñón, aunque es excepcional en las vasculitis de vaso grande. Las vasculitis de vaso medio (PAN) pueden afectar a las arterias intrarrenales, pero no producen, por definición, GN ni vasculitis en arteriolas, capilares, ni vénulas. Las vasculitis de vaso pequeño son las que más frecuentemente causan disfunción renal debido sobre todo a GN.

Vasculitis renales de vaso pequeño asociadas a anticuerpos antinucleares de neutrófilo

La inflamación de los capilares glomerulares origina GN necrosante con semilunas. Las lesiones crónicas se

CUADRO 3.1
CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS

VASCULITIS CUTÁNEA DE VASO PEQUEÑO NEUTROFÍLICA
- Vasculitis de hipersensibilidad
- Vasculitis asociada a enfermedades del tejido conectivo, poliangeítis microscópica, enfermedad inflamatoria intestinal, crioglobulinemias, neoplasias, sustancias, etc.
- Púrpura Schönlein-Henoch (IgA)
- Vasculitis urticarial

VASCULITIS CUTÁNEA DE VASO PEQUEÑO CON EOSINÓFILOS
- Vasculitis de hipersesibilidad
- Vasculitis asociada a enfermedades del tejido conectivo, sustancias, parásitos, etc.
- Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss)

VASCULITIS CUTÁNEA DE VASO PEQUEÑO CON LINFOCITOS
- Vasculitis asociada a infección viral, rickettsias, sustancias
- Perniosis

VASCULITIS CUTÁNEA DE VASOS PEQUEÑOS Y MEDIANOS NEUTROFÍLICA
- Vasculitis asociada a síndromes sistémicos como en lupus (vasculitis lúpica), artritis reumatoide (vasculitis reumatoide), vasculitis crioglobulinémica, granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis
- Vasculitis cutáneas por sepsis, por sustancias, virus (hepatitis B y C), etc.
- Enfermedad de Behçet
- Enfermedad de Degos

VASCULITIS CUTÁNEA DE VASOS PEQUEÑOS Y MEDIANOS CON LINFOCITOS
- Vasculitis asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (vasculitis lúpica)
- Enfermedad de Behçet
- Enfermedad de Degos

VASCULITIS CUTÁNEA DE VASOS MEDIANOS NEUTROFÍLICA
- Panarteritis nodosa
- Vasculitis nodular (eritema indurado de Bazin)

VASCULITIS CUTÁNEA DE VASOS MEDIANOS GRANULOMATOSA
- Vasculitis nodular (eritema indurado de Bazin)
- Arteritis de la temporal

VASCULITIS CUTÁNEA DE VASOS MEDIANOS CON LINFOCITOS
- Síndrome de Sneddon, enfermedad de Degos
- Arteritis macular (arteritis trombofílica linfocitaria)

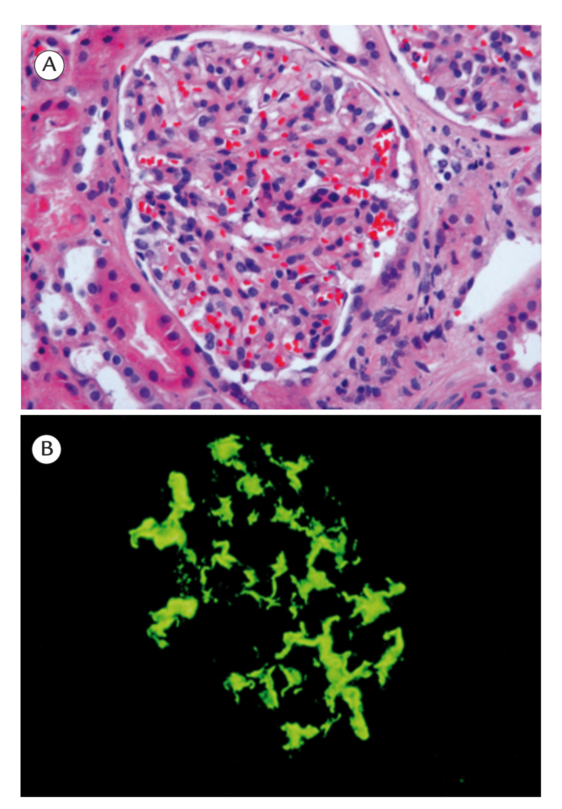


FIGURA 3.3 ■ **A:** Glomerulonefritis membranoproliferativa con depósitos de inmunocomplejos (H&E, ×400).
B: Inmunofluorescencia directa con depósitos de IgA en el mesangio.

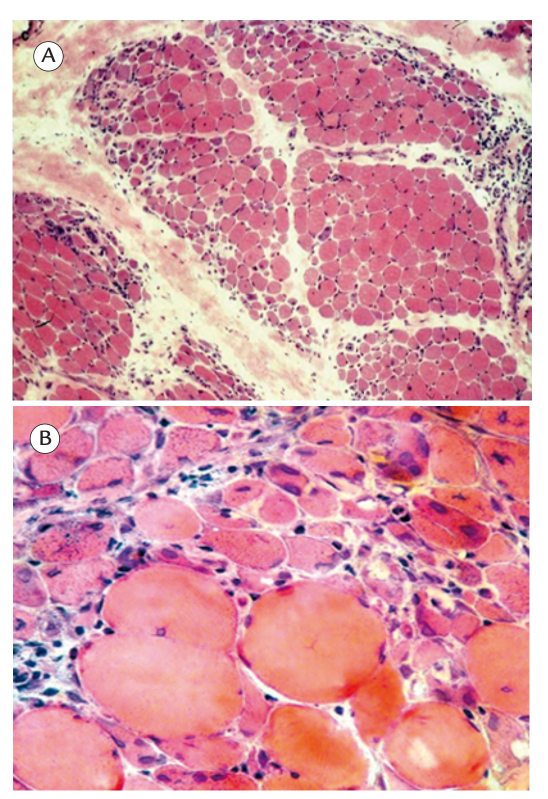


FIGURA 3.4 ■ **A:** Tejido muscular con infiltrados perivasculares y perifasciculares y atrofia perifascicular (H&E, ×100). **B:** Polimiositis con infiltrados intersticiales, fibras necróticas y fibras regeneradas (H&E, ×400).

caracterizan por semilunas fibrosas y nefritis intersticial crónica. La PAM, la poliangeítis con granulomatosis y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis presentan lesiones similares y pauciinmunes.

Vasculitis renales mediadas por inmunocomplejos

El tipo de vasculitis tiene una expresión morfológica muy variable. En general, la GN muestra características proliferativas o membranoproliferativas (fig. 3.3A), más que las lesiones necrosantes de las vasculitis pauciinmunes. En la púrpura de Schönlein-Henoch, la vasculitis necrosante es poco habitual y las lesiones glomerulares suelen mostrar proliferación endocapilar, menos frecuentemente semilunas y se detecta IgA en el mesangio (fig. 3.3B).

NEFRITIS LÚPICA

La nefritis lúpica (NL) es una entidad compleja, con manifestaciones clínicas y patológicas polimorfas y cambiantes. Dentro de una misma biopsia, el tipo y distribución de las lesiones pueden variar entre distintos glomérulos e incluso dentro de un mismo glomérulo. Aunque el patólogo debe tipificar el estadio de la enfermedad es imprescindible la colaboración patólogo-clínico.

La NL se clasifica según los tipos histológicos definidos en 2003 por la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS) (cuadro 3.2).

En ella se diferencian 6 clases según el estudio con microscopio óptico, IFD y microscopio electrónico. La NL es el prototipo de enfermedad por depósitos de IC con el glomérulo como diana principal, por eso debe enviarse en fresco para hacer IFD.

BIOPSIA MUSCULAR

Las indicaciones de la biopsia muscular son, entre otras, las miopatías y las enfermedades sistémicas, como las vasculitis. La muestra se debe enviar en fresco y transportada lo antes posible al servicio de anatomía patológica. La muestra se divide en varios fragmentos: se

congelan 2 (uno para histología e inmunohistoquímica y otro para estudio de genética y bioquímica), otro se incluye en formol (histología e inmunohistoquímica) y un cuarto se incluye en glutaraldehido (para microscopio electrónico).

Miopatías inflamatorias

Dermatomiositis

Se observan infiltrados perivasculares y perifasciculares, principalmente de linfocitos B y células plasmáticas, junto a necrosis (microinfartos) y atrofia perifascicular (fig. 3.4A). Hay vacuolización de fibras con ATPasas.

Polimiositis

Presenta infiltrados endomisiales formados por linfocitos T (CD8), macrófagos y polimorfonucleares, junto a necrosis parcheada y fagocitosis por macrófagos. Las fibras se fragmentan y se desarrolla una degeneración granular y vacuolar y regeneración (fig. 3.4B). Hay vacuolización de fibras con ATPasas.

Miositis por cuerpos de inclusión

Histológicamente muy parecida a la polimiositis, salvo que presenta inclusiones citoplamáticas eosinófilas, vacuolas festoneadas y fibras rojas rotas.

Miopatía mitocondrial

Las miopatías mitocondriales se producen por defectos de los complejos I-IV de la cadena respiratoria. Con las técnicas de tricrómico de Gomori y con enzimas oxidativas (NADH, SDH y COX) se observan fibras anormales: fibras rojas rotas *(ragged-red)*. Con microscopio electrónico se observan mitocondrias abundantes, en posición preferentemente subsarcolémica con crestas anormales y cristaloides en la matriz mitocondrial.

CUADRO 3.2

CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA SEGÚN LA INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY Y LA RENAL PATHOLOGY SOCIETY (ISN/RPS) (2003)

CLASE I. NEFRITIS LÚPICA MESANGIAL MÍNIMA

Glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

CLASE II. NEFRITIS LÚPICA PROLIFERATIVA MESANGIAL

Hipercelularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en micoscopia electrónica

CLASE III. NEFRITIS LÚPICA FOCAL

Lesiones en < 50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden haber lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)

CLASE IV. NEFRITIS LÚPICA DIFUSA

Lesiones en ≥ 50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales

Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando ≥ 50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando ≥ 50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones)

En esta clase se incluyen los depósitos “en asas de alambre”. Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)

CLASE V. NEFRITIS LÚPICA MEMBRANOSA

Engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV

También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

CLASE VI. NEFRITIS LÚPICA ESCLEROSADA

Con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

Miopatías de patrón de atrofia neurogénica

En la biopsia muscular se observa atrofia angulosa de pequeños grupos; se puede ver en neuropatías hereditarias, neuropatía diabética, alcohólica, porfírica, de origen tóxico y también en la mononeuritis múltiple (p. ej., en la causada por PAN se observa también una vasculitis necrosante del vaso *nervorum*).

BIOPSIA NEURAL

La biopsia de nervio periférico constituye el método diagnóstico por excelencia en las neuropatías vasculíticas. Para la biopsia del nervio se puede extraer un fragmento que englobe la totalidad del nervio (para estudio de vasculitis). Una vez obtenida la muestra se divide en 3 fragmentos, que serán procesados para diferentes técnicas: congelación (histología e inmunohistoquímica), formol (histología e inmunohistoquímica) y glutaraldehído (microscopio electrónico).

Hay varios patrones de daño neuronal: axonal, de fibras mielínicas, inflamatorio, con inclusiones anómalas y alteraciones del tejido conjuntivo.

Los hallazgos característicos en nervio periférico en las neuropatías vasculíticas incluyen la presencia de infiltrado inflamatorio en la pared del vaso sanguíneo, con necrosis de esta. El infiltrado es predominantemente de células T y macrófagos; puede haber abundantes eosinófilos en la poliangeítis con granulomatosis y en la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. La presencia de inmunoglobulinas y depósitos de complemento puede demostrarse en el 80% de los casos. Los cambios ocurren, típicamente, en el epineuro y perineuro, respetando los vasos del endoneuro. Se encuentran grados variables de pérdida de fibras, con asimetría de los fascículos individuales. Los hallazgos patológicos no son característicos, o muestran solo algunas de las alteraciones descritas y es necesaria la correlación clinicopatológica.

BIOPSIA CUTÁNEA EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Histopatología del lupus eritematoso cutáneo

El lupus eritematoso (LE) presenta varios subtipos clínicos, entre ellos el LE discoide (LED) localizado o generalizado, el LE subagudo, el LE profundo, el LE bulloso, el LE neonatal, el LE verrucoso, el LE túmidus y el LE sistémico (LES). Los rasgos histopatológicos de la mayoría de los subtipos de LE son muy parecidos, salvo en el LE profundo y el LE bulloso.

Lupus eritematosos discoide

En las lesiones en fase aguda del LED se observa una dermatitis de interfase y engrosamiento de la membrana basal. También se observa hiperqueratosis y tapones córneos foliculares. En la dermis superficial y profunda existe un infiltrado perivascular y perianexial que suele acompañarse de depósitos intersticiales variables de mucina ácida en dermis profunda. En el LE túmidus estos depósitos son abundantes.

En el LE ampolloso se observa una ampolla subepidérmica, con neutrófilos y el LE profundo es una paniculitis preferentemente lobulillar, con un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas en el lobulillo y nódulos linfoides salpicando los septos.

La lesiones de LED pueden observarse hasta en un 20% de los pacientes con LES.

Lupus eritematoso sistémico

Las lesiones cutáneas del LES muestran atrofia epidérmica con prominente degeneración vacuolar y, a veces, neutrófilos alineados a lo largo de la unión dermoepidérmica. Sin embargo, el infiltrado dérmico es más escaso que en el LED y el engrosamiento de la membrana basal no es tan marcado. El diagnostico de LES se basa en una serie de datos clínicos, analíticos e histopatológicos, ya que los hallazgos histológicos que aparecen se pueden presentar en muchas otras patologías (erupción medicamentosa, eritema multiforme, liquen plano, dermatomiositis, etc.).

El estudio de IFD es muy útil en el diagnóstico de LE. Por eso es importante que las biopsias de piel de pacientes con sospecha de LE se manden en fresco al patólogo. La denominada banda lúpica positiva consiste en un depósito lineal de IgG, IgM, IgA y C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica. A veces se observa un depósito granular en lesiones iniciales o en piel sana.

Histopatología de la esclerodermia

En la esclerodermia sistémica en estadios iniciales puede haber un leve infiltrado linfoide. Solo lesiones muy desarrolladas muestran fibrosis dérmica prominente colagenizada, muy similar a la observada en la morfea. Puede observarse herniación del tejido adiposo en dermis. La fibrosis comprime y atrofia progresivamente los anejos cutáneos. Se pueden observar lesiones en arterias, especialmente en las digitales, mostrando hinchazón endotelial, engrosamiento de la íntima e hipertrofia de la media. Más tarde pueden llegar a hialinizarse; a veces se acompaña de fibrosis perineural.

Histopatologia de la dermatomiositis

Microscópicamente, las lesiones cutáneas específicas de la dermatomiositis (exantema heliotropo, pápulas de Got-

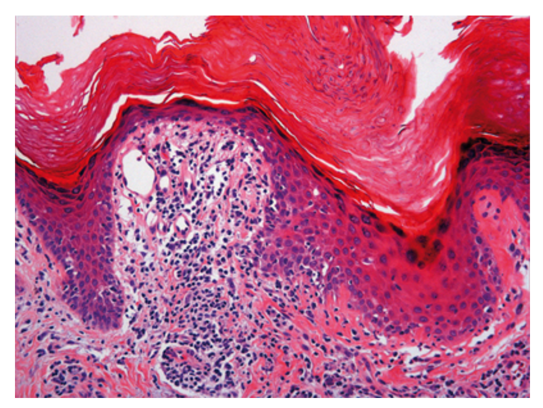


FIGURA 3.5 ■ Hiperqueratosis, degeneración vacuolar de la capa basal e infliltrado inflamatorio mononuclear perivascular (H&E, x200).

tron) se caracterizan por una hiperqueratosis variable, con acantosis (en pápulas de Gottron) o con atrofia epidérmica y degeneración vacuolar de la capa basal (fig. 3.5). En la dermis se observa ectasia vascular, infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular y aumento de mucinas ácidas. En el tejido subcutáneo puede haber áreas de paniculitis o focos de calcificación (en lesiones antiguas).

Histopatología del síndrome de Beçhet

La histopatología de la enfermedad de Behçet es inespecífica y poco puede aportar el patólogo. La frecuencia de lesiones histológicas de vasculitis linfocítica o necrosante es variable. Cuando la reacción inflamatoria afecta al tejido subcutáneo, imita al eritema nodoso. La afectación es septal y perilobulillar y se puede observar una vasculitis necrosante de vasos del tejido celular subcutáneo con trombosis. Otros hallazgos inespecíficos son la presencia de un infiltrado dérmico neutrofílico, con o sin formación de abscesos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 1628-36.

Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. Medicine (Baltimore) 1998; 77: 403-18.

Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. Histopathology 2010; 56: 3-23.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F el al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Reum 2013; 65: 1-11.

Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis advances and implications. Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 233-48.

Weening JJ, D'Agati VD. The Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 241-50.

Página deliberadamente en blanco

4 CAPILAROSCOPIA

S. OJEDA BRUNO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La capilaroscopia (Cp) es una técnica utilizada para el estudio de los capilares de la dermis papilar *in vivo* a través de la microscopia óptica. Es un método incruento, sencillo y económico. No tiene contraindicaciones y debe ser realizada por un reumatólogo entrenado.

Hasta hace unos años era una técnica cualitativa y semicuantitativa. Con la aparición de nuevos modelos de videocapilaroscopio con soporte informático, que permiten el estudio dinámico de la microcirculación, podemos almacenar, procesar y comparar imágenes, por lo que se ha convertido en un instrumento de medida cuantitativo. Recoger esta información resultará muy útil para realizar estudios evolutivos de los pacientes. La Cp cuantitativa requiere más tiempo de observación e instrumentos más complejos, por lo que hoy solo se utiliza en investigación.

INDICACIONES

La Cp es un buen método para el análisis de las alteraciones microvasculares. Su utilidad principal es el estudio del fenómeno de Raynaud (fR) y de su diferenciación entre fR primario o secundario a una enfermedad reumática autoinmune sistémica, aportando un diagnóstico muy precoz de esclerosis sistémica (ES) (cuadro 4.1). Además, nos ayuda en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades relacionadas con la ES.

En otras patologías, que pueden producir alteraciones de la microcirculación, como la acrocianosis, la diabetes mellitus, la anemia o la tromboangeítis obliterante, se aprecian cambios inespecíficos.

PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL LECHO UNGUEAL

Posición del paciente

Para realizar la prueba, el paciente debe estar en una postura cómoda, con las uñas sin pintar, apoyando el antebrazo sobre la mesa de exploración para evitar oscilaciones o temblor y los dedos sobre la platina del microscopio. El observador debe sujetar cada dedo a explorar sin presionar para no interferir en el relleno capilar. La habitación debe estar a una temperatura cá-

lida (20-22º), con lo que evitaremos cambios en el lecho ungueal secundarios al frío.

La hiperqueratosis dificulta la visualización, por lo que es necesario realizar previamente una abrasión mecánica, pegando y despegando un trozo de papel adhesivo en la zona a examinar, o aplicar vaselina salicilada (5%) 2 veces al día 7 días antes. También dificultan la exploración la piel oscura, las lesiones traumáticas, realizar trabajos manuales, la manicura y la onicofagia. El paciente no debe fumar en las 2 h previas a la realización de la prueba.

Método de exploración

La Cp se realiza en la piel del borde ungueal de los dedos de las manos. Se utiliza un estereomicroscopio óptico (fig. 4.1) de 20 a 200 aumentos con una fuente externa de luz fría, que es un iluminador bifurcado de fibra óptica con epiiluminación a 45º, para evitar la vasodilatación.

Al hacer el estudio hay que comenzar observando el lecho ungueal a pequeños aumentos, lo que nos permite obtener una superficie amplia y una idea general de la organización. Con aumentos mayores podemos estudiar los detalles. Se evalúa de forma independiente del segundo al quinto dedo de ambas manos, excluyendo el primero por la peor visualización capilar y aportando más información el 4º y 5º por la mayor transparencia de la piel. Se aplica previamente unas gotas de aceite de inmersión sobre el dedo para mejorar la visualización.

Podemos repetir la prueba con la frecuencia deseada y tener la posibilidad de estudiar los cambios que se producen en un paciente. Esto resulta de interés en los casos con fR, sin otra clínica de conectivopatía, que presentan alteraciones leves pero sospechosas de un fR secundario.

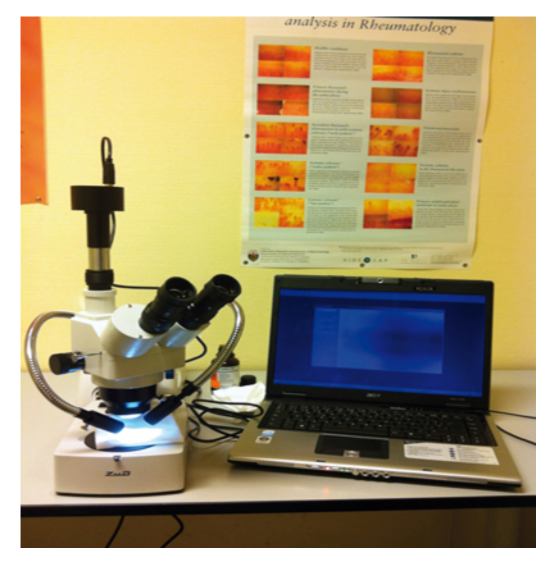


FIGURA 4.1 ■ Videocapilaroscopio; estereomicroscopio óptico, iluminador bifurcado de luz fría, videocámara y soporte informático.

ELEMENTOS DE ESTUDIO

El estudio protocolizado de los hallazgos facilita la recogida de las alteraciones, aunque una de las limitaciones de la técnica es la falta de criterios de normalidad. Hay que valorar las anomalías de las asas capilares y el entorno tisular para definir las alteraciones capilaroscópicas que ayudan al diagnóstico.

Morfología

Los capilares normales tienen forma de horquilla de 200 a 500 μm de longitud, constituida por una rama aferente arterial (6 a 19 μm), una zona en forma de bucle y una rama eferente venosa más gruesa (8 a 20 μm). Hay de 1 a 3 asas por papila dérmica. Los capilares se sitúan en 2 o 3 filas paralelas entre sí y a la superficie cutánea, en un número de 9 a 13 asas/mm en los adultos y menor en niños y adolescentes (5 a 9 asas/mm). El número de capilares por milímetro se puede medir (de la última fila capilar) si se dispone de un ocular milimetrado. En ciertas patologías se produce una desorganización del lecho ungueal y los capilares se disponen de forma anárquica.

La forma del capilar puede variar desde la normal en horquilla o en "U" invertida ("peine capilar") hasta formas anómalas como los capilares tortuosos o ramificados. Estas anomalías morfológicas aisladas se pueden ver en sujetos sanos.

La tortuosidad capilar consiste en 1 o más cruzamientos dentro de las 2 ramas del capilar. Lo normal es de 0 a 2. Los cruzamientos pueden ser simples, en "S" o en "8", o complejos como en "clave de sol", "sacacorchos", "trébol", "asta de ciervo" o "glomérulo". En el sujeto sano la presencia de tortuosidades complejas debe ser inferior al 20%.

Los capilares ramificados tienen aspecto variable y representan una neoangiogénesis que se relaciona con patologías autoinmunes. Aparecen 4 o más capilares por papila dérmica, son muy largos y de un capilar salen múltiples ramas interconectadas. Según su forma se denominan "*bushy*" ("arbusto"), "ramo" o "candelabro".

Dentro de las alteraciones del tamaño destacan los capilares dilatados. Se pueden clasificar de forma semicuantitativa en 3 grados (Maricq, 1983): grado 1 o normal, grado 2 o dilatación moderada (de 2 a 4 veces el grosor normal) y grado 3 (superior a 5 veces). Estos últimos serían los denominados capilares gigantes o megacapilares, muy característicos de la ES. En la clasifica-

TABLA 4.1

Diferencias entre fenómenos de Raynaud (fR) primario y secundario

	fR primario	fR secundario
Sexo (M:V)	20:1	4:1
Edad	< 30 años	> 30 años
Distribución	Simétrica	Simétrica/asimétrica
Frecuencia	+++	++
Gravedad	+	+++
Manifestaciones isquémicas	Ausentes	Frecuentes
Capilaroscopia	Sin alteraciones	Frecuentemente patológica
Autoanticuerpos	Raro	Frecuentes
Tratamiento	Ocasional	Frecuente
Respuesta terapéutica	+++	+

M: mujer; V: varón.

ción cuantitativa (Cutolo, 2010), el capilar se considera normal cuando mide menos de 35 μm, dilatación ligera entre 50 y 70 μm, dilatación moderada entre 70 y 100 μm y megacapilar cuando es mayor de 100 μm. Estos últimos pueden presentar una dilatación homogénea y simétrica o con microaneurismas. Se valora como patológica la presencia de 2 o más megacapilares por dedo.

Densidad

Es el número de asas capilares por milímetro. Se denomina área avascular a la pérdida de 2 o más asas consecutivas o bien menos de 6 capilares/mm, y representa daño endotelial.

Las zonas avasculares se gradúan según la ausencia de capilares en grado 0 (no existen áreas avasculares), grado 1 o leve (1 o 2 áreas avasculares), grado 2 o moderado (más de 2 áreas avasculares) y grado 3 o grave (áreas avasculares extensas y confluentes).

Área pericapilar

El plexo venoso subpapilar (PVSP) se sitúa perpendicular a los capilares y más alejado del borde ungueal, y tiene morfología en "candelabro". Puede visualizarse hasta en el 30% de las personas sanas y se ve con mayor frecuencia en niños y ancianos. La visualización del PVSP se gradúa de 0 a 4 (escala de Maricq): grado 0, no visible; grado 1, visible de forma aislada; grado 2, visible por zonas; grado 3, visible en todo el dedo sin extensión proximal, y grado 4, en todo el dedo con extensión proximal.

Las hemorragias se ven en el vértice del capilar en el que se han producido. Si son recientes se adhieren al borde del bucle y tienen el color de la sangre capilar. Posteriormente migran en dirección al reborde epidérmico y se vuelven marrón oscuro hasta que desaparecen. Pueden ser traumáticas y no estar organizadas o presentarse en relación con lesión vascular en el contexto de una conectivopatía. Estas últimas son difusas y bilaterales, asociadas a megacapilares o a pérdida capilar, y tienen forma de gotas o semilunas.

Con la Cp podemos contemplar los tejidos circundantes y visualizar la coloración del fondo, que puede oscilar entre normal, pálido en los casos de fR en fase sincopal y en la ES, o violáceo en los casos de estasis venoso como en la acrocianosis. La presencia de halos en la región del bucle se relaciona con edema pericapilar.

CAPILAROSCOPIA NORMAL Y PATOLÓGICA

En el adulto sano, las asas capilares están organizadas en forma de horquillas paralelas, sin pérdida capilar ni anomalías morfológicas (fig. 4.2). El PVSP puede ser o no visible, pero las venas tienen un calibre normal y no hay hemorragias. Hay una gran variabilidad individual

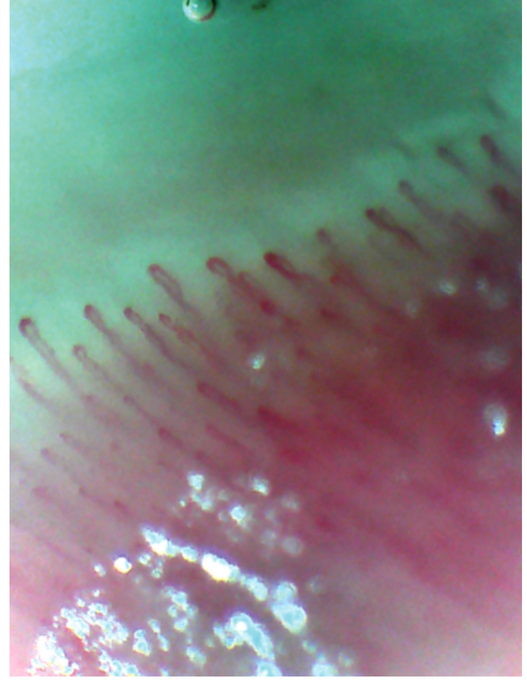


FIGURA 4.2 ■ Capilaroscopia normal del adulto sano que presenta asas capilares organizadas en forma de horquillas paralelas, sin pérdida capilar ni anomalías morfológicas.

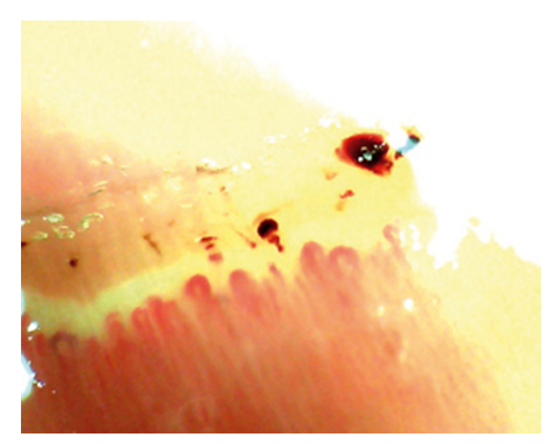


FIGURA 4.3 ■ Patrón activo (*s*) de esclerodermia caracterizado por la pérdida capilar moderada, megacapilares y hemorragias con ausencia de capilares ramificados.

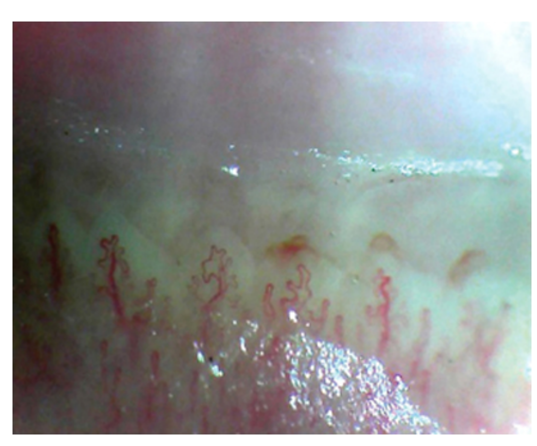


FIGURA 4.4 ■ Capilaroscopia de un paciente con dermatomiositis caracterizada por pérdida de capilares, hemorragias y capilares muy ramificados.



de los hallazgos capilaroscópicos, por lo que se pueden encontrar alteraciones aisladas.

En el niño, los capilares son visibles a los 6 meses de edad, el asa es corta y se alarga hasta su tamaño normal en la adolescencia. En el anciano, los capilares presentan un aumento de la tortuosidad y el PVSP es muy visible.

Fenómeno de Raynaud

Puede presentar una Cp normal o con alteraciones inespecíficas como una disminución discreta del número de asas capilares o alteraciones del tamaño o de la morfología (tabla 4.1). Múltiples estudios han confirmado la utilidad de la prueba para demostrar la progresión del fR primario a una enfermedad del tejido conectivo. Del 15 al 20% de los pacientes con fR, alteraciones en la Cp y autoanticuerpos desarrollan una conectivopatía en los siguientes 10 años. Son factores predictores de esta evolución la edad mayor de 30 años, el fR trifásico y la presencia de capilares dilatados, desorganizados o las áreas avasculares.

Patrón de esclerosis sistémica

Las alteraciones en la Cp aparecen en más del 95% de los pacientes con ES. El patrón de ES tiene una sensibilidad del 85%, especificidad del 95%, un valor predictivo positivo del 69% y negativo del 98%. Los hallazgos capilaroscópicos forman parte de los nuevos criterios de esta enfermedad.

El patrón de ES se define por la presencia de desorganización del lecho capilar, megacapilares y capilares ramificados, áreas avasculares extensas, palidez del fondo y hemorragias (fig. 4.3). Este patrón nos ayuda en el diagnóstico de pacientes con fR sin otra manifestación clínica. Sin embargo, estas alteraciones no son patognomónicas, aunque su presencia casi siempre está relacio-

CUADRO 4.1
FENÓMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Inmunomediado.** ES, EMTC, SS 1.°, LES, PM-DM, síndrome solapamiento, AR, CBP, crioglobulinemia, SAF, vasculitis
- **Ocupacional.** Factores físicos (frío, vibración, etc.), tóxicos (cloruro de polivinilo, solventes orgánicos, etc.)
- **Neoplasias sólidas.** Síndrome carcinoide, feocromocitoma, otras neoplasias
- **Fármacos/drogas.** Ergóticos y otros antimigrañosos, bloqueadores beta, citotóxicos, metisergida, ciclosporina, bromocriptina, clonidina, interferón α y β, cocaína, efedrina, fenilefrina, anfetaminas, nicotina, etc.
- **Infecciones.** Hepatopatías crónicas por VHB y VHC, CMV, PVB19, VIH, *Helicobater pylori*
- **Patologías hematológicas.** Paraproteinemias, policitemia, trombocitemia, síndrome hipereosinofílico, leucemias, trombofilias, enfermedad por crioaglutininas
- **Enfermedad vascular obstructiva.** Arteriosclerosis, microembolias, tromboangeítis obliterante, microangiopatía diabética, síndromes de desfiladero torácico (unilateral)
- **Miscelánea.** Enfermedades vasoespásticas (prinzmetal, migraña, etc.), síndrome POEMS, síndrome del túnel carpiano, síndrome de dolor regional complejo tipo I

AR: artritis reumatoide; CBP: cirrosis biliar primaria; CMV: citomegalovirus; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico; PM-DM: polimiositis-dermatomiositis; PVB19: parvovirus B19; SAF: síndrome antifosfolipídico; SS 1.°: síndrome de Sjögren 1.°; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

INFORME DE LA CAPILAROSCOPIA

Datos del paciente

Nombre: Apellido 1º: Apellido 2º: NHC:

Edad: Sexo: AF:

Ocupación: AP/Tratamiento:

Servicio: Dr/a solicitante: Fecha: Nº de estudio:

Fenómeno de Raynaud Si No Fases: P / C / E Simetría: Si / No

Tiempo de evolución: Localización: Manos / Pies / Zonas acras

Diagnóstico clínico:

Elementos de estudio	**MANO IZQUIERDA**				**MANO DERECHA**			
	2º	**3º**	**4º**	**5º**	**2º**	**3º**	**4º**	**5º**
Desorganización del lecho ungueal *(si / no)*								
Medidas								
Número de asas capilares/ mm								
Densidad capilar (zonas avasculares grado: 0,1,2,3)								
Capilares dilatados [grados 1,2,3 (Mg)]								
Forma *[horquilla (H), tortuosos (T), ramificados (R)]*								
Área pericapilar								
Plexo venoso subpapilar *(grado 0, 1, 2, 3, 4)*								
Hemorragias *[traumáticas (T), patológicas (P)]*								
Fondo *[normal (N), pálido (P), violáceo (V)]*								
Halos *(si / no)*								
Vídeo / Foto								

Diagnóstico capilaroscópico:

Observaciones:

Se aconseja revisión: **Firma**

FIGURA 4.5 ■ Modelo de informe de la capilaroscopia.

nada con una patología del tejido conectivo como la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM), la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y los síndromes de superposición.

El patrón de ES se ha clasificado por Cutolo et al en el año 2000. Los autores definen un patrón precoz *(early)* por una distribución capilar relativamente bien preservada, no hay pérdida de capilares y los megacapilares y las hemorragias son escasos. Un patrón activo *(active)* por la desorganización y la pérdida capilar moderada, hay numerosos megacapilares y hemorragias con ausencia o escasez de capilares ramificados. Y un patrón tardío *(late)* por la presencia de desorganización y grandes áreas avasculares, ausencia o escasez de megacapilares y hemorragias con numerosos capilares ramificados.

Muchos otros autores han relacionado los hallazgos capilaroscópicos, la gravedad clínica y los marcadores de la ES. Así, la presencia de áreas avasculares se ha asociado a una afectación cutánea más extensa, úlceras digitales, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, afectación cardíaca y esofágica, concentraciones más elevadas de endotelina 1 y de anticuerpos anticélula endotelial.

Hay una serie de índices, desarrollados con el uso de la Cp cuantitativa y que no están consensuados, para predecir la evolución clínica de la ES como la escala de Sulli, el índice PRINCE *(prognostic index for nailfold capillaroscopic examination)* o la escala de Sebastiani.

Otras enfermedades

Las alteraciones observadas en otras enfermedades, como la DM, la PM o la EMTC, las podríamos definir como un "patrón similar al de la ES". La DM (fig. 4.4) y la PM incluye 2 o más de los siguientes hallazgos: pérdida de capilares, desorganización de su distribución, megacapilares y capilares muy ramificados denominados en "arbusto". Es frecuente la presencia de hemorragias. Las alteraciones son más frecuentes y severas en los pacientes con DM. En la EMTC aparece el patrón de ES hasta en el 62% de los casos.

En otras enfermedades se han descrito hallazgos inespecíficos sin un patrón característico. En el lupus eritematoso sistémico, la mitad de los pacientes presentan alteraciones como densidad capilar disminuida, aumento de la longitud capilar con dilatación de las 2 ramas, capilares tortuosos o serpenteantes y un PVSP muy visible. El síndrome de Sjögren con fR presenta capilares tortuosos, un PVSP muy visible y hemorragias. En la artritis reumatoide podemos encontrar capilares largos, delgados, tortuosos, ramificados y un PVSP muy visible. El síndrome antifosfolipídico presenta hemorragias abundantes y depósitos de hemosiderina.

La fascitis eosinofílica no presenta alteraciones en la Cp, lo que nos ayuda en el diagnóstico diferencial con la ES. La artritis psoriásica y la enfermedad de Behçet presentan alteraciones poco específicas. En la primera podemos ver disminución del calibre y la longitud capilar con PVSP visibles. Y en la segunda capilares dilatados y pérdida de capilares. La acrocianosis presenta capilares dilatados en la rama eferente, tortuosos y un PVSP muy visible.

EL INFORME

Para mejorar el análisis de los hallazgos observados se debe realizar un estudio protocolizado de las alteraciones. Se recomienda la recogida de los datos personales y clínicos del paciente, incluyendo otras patologías y tratamientos, la presencia de fR y sus características (tiempo de evolución, fases, localización y simetría). En un segundo apartado haremos la recogida sistemática de los hallazgos capilaroscópicos, la morfología capilar y las características del entorno pericapilar.

Una vez analizados estos factores se puede aportar un diagnóstico capilaroscópico (fig. 4.5). En muchas ocasiones el paciente no se ajusta a un patrón concreto en este caso describiremos las alteraciones y, si es posible, estableceremos una orientación diagnóstica. Si se detectan cambios en el estudio basal se puede recomendar la realización seriada de la prueba.

VALOR DE LA CAPILAROSCOPIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La Cp realizada por personal entrenado es una exploración imprescindible en reumatología. Constituye el examen de primera línea en los pacientes con fR, para el diagnóstico diferencial de los fR primario y secundario, el diagnóstico precoz de la ES y enfermedades relacionadas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Cutolo M, Smith V. State of art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? Rheumatology (Oxford) 2013; 52(11): 1933-40.

Cutolo M. Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. Milán, Elsevier, 2010.

De Angelis R , Grassi W , Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. Arthritis Care Res 2009; 61:405-10.

Grassi W, Del Medico P. Atlas of capillroscopy. Milán, EDRA, 2004.

Herrick AL, Cutolo M. Clinical Implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2010; 62: 2595-604.

Olivé A. Actualización en capilaroscopia. Semin Fund Esp Reumatol 2010; 11 (Supl 1): 1-41.

5

TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS VASCULITIS SISTÉMICAS

E. DE MIGUEL MENDIETA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Hasta ahora, el diagnóstico final en la mayor parte de las vasculitis se basa en el estudio histológico de los tejidos afectados. Este tipo de abordaje ha dotado al estudio de las vasculitis de una gran precisión y solidez. No obstante, hoy las técnicas de imagen consiguen visualizar la realidad anatomoclínica del paciente de una forma bastante fidedigna, facilitando tanto su diagnóstico como su seguimiento. Estos avances se están consiguiendo gracias a técnicas como la arteriografía convencional, la ecografía, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), a los que continuamente se están añadiendo nuevas técnicas. En este Capítulo vamos a tratar de describir las características de estas técnicas aplicadas a las vasculitis, sus indicaciones y hallazgos más comunes, así como su utilidad en el diagnóstico y en la detección de actividad y respuesta al tratamiento. Además, los hallazgos de imagen han sido incluidos en los criterios diagnósticos de algunas enfermedades, como la poliarteritis nodosa (PAN), la enfermedad de Kawasaki y la arteritis de Takayasu y, muy probablemente, se incorporarán a otras en un futuro próximo.

Principales técnicas de imagen para el estudio de las vasculitis

Los principales métodos de imagen que se pueden utilizar actualmente en el estudio de las vasculitis sistémicas aparecen a continuación (tablas 5.1 y 5.2).

Ecografía y ecografía Doppler

De fácil acceso, con la mayor resolución espacial en zonas superficiales y con un coste eficiente. Es una técnica óptima en el estudio de los vasos grandes periféricos, ya que no solo es capaz de detectar las estenosis sino también las alteraciones inflamatorias precoces en la vasculitis de vasos grandes. Sus limitaciones se deben a la variabilidad interobservador y a un campo de estudio limitado al no poder acceder a vasos intracraneales o profundos.

Tomografía computarizada

Permite el estudio de la afectación de prácticamente cualquier órgano o sistema. Es de elección en el estudio de las alteraciones pulmonares. Con la llegada de las TC multicorte es posible obtener adquisiciones angiográficas poscontraste de gran resolución de cualquier parte del sistema vascular, incluidas las arterias coronarias.

TABLA 5.1

Características de las distintas técnicas de imagen en las vasculitis

	Coste	Radiación	Efectos adversos	Utilidad		
				Vasculitis de vaso grande	Vasculitis de vaso mediano	Vasculitis de vaso pequeño
Ecografía	+	–	–	++	+	–
TC	++	+++	+	+	++	+
RM	++	–	+	++	++	+++
Angiografía	++	+++	+++	+	+++	++
PET	+++	+++	+	++	+	+
Angio-RM	++	-	++		++	
Angio-TC	++	+++	++			

PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

También puede detectar las alteraciones inflamatorias parietales vasculares. Su principal limitación radica en la radiación ionizante que conlleva y la posible nefrotoxicidad de los contrastes utilizados.

Resonancia magnética

Permite estudiar, con gran resolución, distintos aspectos de las manifestaciones de la vasculitis, prácticamente en cualquier territorio excepto las alteraciones parenquimatosas pulmonares. Es la mejor técnica para detectar y monitorizar el edema vascular en vasos de gran calibre y compite con la ecografía en los de mediano calibre. Permite realizar estudios angiográficos de alta resolución espacial o temporal con contraste, estudiar la pared vascular y cuantificar el flujo. Es de elección en el estudio de las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) secundarias a vasculitis. Sus principales limitaciones son: *a)* la visualización de afectaciones de la pared vascular submilimétricas, donde es superada por la capacidad de resolución de la ecografía si el vaso es superficial; *b)* la detección de calcificaciones vasculares, y *c)* el uso de gadolinio, que puede inducir fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal entre moderada y grave.

TABLA 5.2

Utilidad de las técnicas de imagen en las vasculitis sistémicas según el tipo de órgano afectado

	TC	RM	Angiografía	Ecografía
Corazón	++	++	++	+++
Abdomen	+++	+	+++	+
Pulmón	+++			
SNC	+	+++	++	

RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central; TC: tomografía computarizada.

Angiografía

La angiografía de sustracción digital, cuyo uso ha disminuido en los últimos años, permite el estudio de la luz vascular, pero no de la pared, lo que puede dificultar conocer si la estenosis es vascular o por una compresión externa. Puede ser difícil de realizar cuando hay segmentos estenóticos largos, presenta riesgo de complicaciones isquémicas, usa altas dosis de contraste y radiación ionizante. En la actualidad se sigue utilizando habitualmente en el diagnóstico de la vasculitis del SNC y para realizar tratamientos como colocación de endoprótesis vascular o angioplastias.

Tomografía por emisión de positrones

La experiencia disponible es todavía limitada, pero está demostrando su validez en la vasculitis de vasos grandes; no obstante puede presentar un alto número de falsos positivos. Es capaz de diferenciar entre vasculitis y aterosclerosis con alta especificidad. La falta de resolución espacial de la PET ha mejorado con la implantación de la PET-TC. Presenta la limitación de su radiación y alto coste económico.

CARACTERÍSTICAS Y VENTAJAS DE LAS DIVERSAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN LOS DISTINTOS TIPOS DE VASCULITIS

Vasculitis de grandes vasos

Arteritis de Takayasu

Presenta típicamente oclusión o estenosis proximal de las arterias subclavias, las carótidas comunes, la pared arterial de la aorta y las arterias renales y mesentéricas. Hasta en un 33% de los pacientes presenta aneurismas aórticos, que raramente se rompen. Durante décadas, la arteriografía se consideró el procedimiento de elección, hoy su uso se está reduciendo por ser una técnica invasiva que expone al paciente a altas dosis de radiación, al tiempo que requiere contrastes yodados. No obstante presenta una serie de ventajas adicionales, como la objetivación de reoclusiones, la determinación de gradientes de presión en las estenosis vasculares, permitir la angioplastia y conseguir una mejor planificación de la intervención quirúrgica. Con frecuencia, la angiografía convencional es normal en las formas de inicio, lo que hace que no se establezca el diagnóstico hasta que se producen las estenosis en la fase oclusiva. Las alteraciones inflamatorias en la pared de los vasos afectados son un signo precoz que se puede detectar mediante otras técnicas, como ecografía, TC, RM y PET.

Hoy se tiende a dar prioridad a estudios no invasivos como la RM, que permite una excelente visualización de las alteraciones arteriales; en este sentido se han publicado sensibilidades y especificidades de la angio-RM próximas al 100%. Recientemente se ha demostrado que la RM permite valorar la pared vascular, con secuencias T2, detectando edema o fluido en su interior, lo que reflejaría el grado de inflamación o actividad, pero estos estudios están todavía en fase de validación. La ecografía muestra imágenes hiperecoicas y engrosamiento de la pared, el llamado “signo de Macaroni” (fig. 5.1). Ofrece mayor resolución que la TC y que la RM en arterias carotídeas, axilares, braquiales y femorales, pero no tiene buena resolución en las arterias abdominales o segmentos vasculares profundos. Por ello, esta técnica se puede emplear como procedimiento de cribado en pacientes jóvenes que tengan comprometidas las arterias carótidas y la subclavia, donde es posible detectar cambios incluso antes de que aparezcan estenosis vasculares relevantes. La PET ayuda también a hacer un diagnóstico temprano de arteritis y a medir el grado de inflamación. Sin embargo, es una técnica limitada a la aorta y a los troncos y su definición de la pared arterial no es óptima. Con la TC helicoidal se obtienen imágenes de alta calidad y, además, permite excluir lesiones vasculares extrínsecas a las áreas estenóticas; no obstante, su utilidad se reduce a la aorta, siendo menor en vasos periféricos. Con la gammagrafía de leucocitos marcados con indio-111 se ha intentado monitorizar la actividad de la enfermedad, pero estas mediciones han resultado de poca fiabilidad.

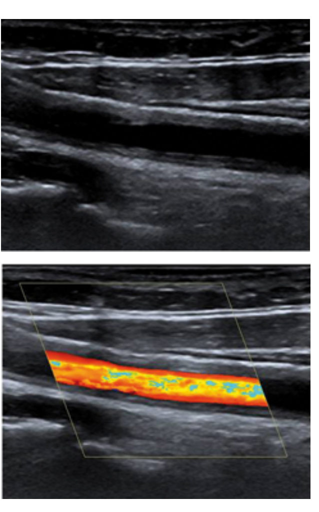


FIGURA 5.1 ■ Enfermedad de Takayasu. Corte longitudinal de la arteria carótida antes de la bifurcación. Nótese el engrosamiento de la pared visible tanto en escala de grises como con Doppler.

Arteritis de células gigantes

Afecta principalmente a las ramas craneales del arco aórtico, particularmente a las arterias temporales, pero podemos ver afectación en cualquier otra localización. En la evaluación de la arteritis de la arteria temporal, la ecografía Doppler ha demostrado sensibilidades en torno al 85 o al 90% y especificidades superiores al 95%, lo que la acerca en especificidad a la biopsia de la arteria temporal, dotándola de una sensibilidad mayor. Su validez ha sido recogida en 4 metaanálisis, además es útil en la monitorización de la enfermedad y en caso de recidiva. Las lesiones ecográficas características de esta enfermedad son: *a)* pared arterial hipoecoica, “signo del halo”, debida a la presencia de edema en esta (fig. 5.2); *b)* aumento de la velocidad de flujo en las áreas estenóticas, y *c)* ausencia de color, en la oclusión aguda, aunque el vaso aparezca bien delineado; no obstante, el halo es la lesión más específica pues dada la edad de los pacientes se pueden encontrar con frecuencia signos de estenosis u oclusión secundarios a arteriosclerosis. Otros vasos, como la subclavia o las arterias axilares, se pueden evaluar por ecografía con gran validez y utilidad. La RM también puede evaluar las arterias temporales y occipitales con resultados similares a los de la ecografía, pero solo cuando el edema de la pared arte-

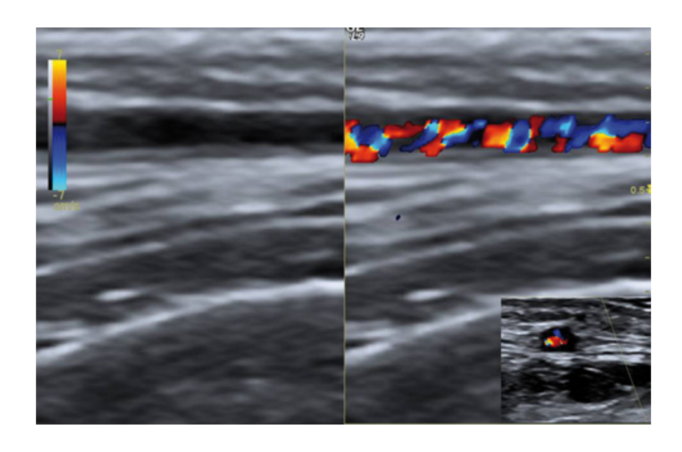


FIGURA 5.2 ■ Arteritis de células gigantes. Corte longitudinal en escala de grises izquierda y Doppler derecha, en la que se observa el signo del halo. Nótese como en escala de grises también puede verse el engrosamiento de la pared arterial. Signo del halo, corte transversal a la derecha abajo.

rial sea de más de 1 mm, condición que no se cumple en la mayoría de los pacientes. Se puede observar también realce de contraste con gadolinio en segmentos perivasculares de la arteria temporal, troncos supraaórticos y en cualquier otro vaso afectado, que indicarían la presencia de un proceso inflamatorio, pero siempre en afectaciones supramilimétricas. Con la PET se han objetivado lesiones inflamatorias activas en la aorta, el tronco braquiocefálico, la subclavia y las carótidas. La angiografía puede localizar segmentos estenóticos y ser útil también para realizar angioplastias en estos.

Vasculitis de vasos medianos o pequeños

Granulomatosis de Wegener

En la granulomatosis con poliangeítis (previamente granulomatosis de Wegener), las técnicas de imagen facilitan enormemente el diagnóstico al detectar la afección rinoorbitaria y pulmonar. Para la evaluación rinoorbitaria han demostrado ser útiles la TC y la RM. La TC evidencia la destrucción ósea en el septo nasal, la pared orbitaria y la pared internasosinusal, mientras que la RM muestra el engrosamiento de la mucosa de los senos. En la vasculitis del SNC, que acontece en un 8%, la RM y la angiografía muestran infartos cerebrales y engrosamiento y realce de las meninges, particularmente paquimeningitis, por infiltración granulomatosa. También es posible la aparición de microaneurismas renales.

No obstante, los hallazgos más prominentes están en el pulmón. La radiografía de tórax muestra nódulos que tienden a cavitarse. La TC es la técnica de elección en la exploración pulmonar, mostrando nódulos en el 50-90% de los casos. Son nódulos bilaterales, múltiples, con o sin cavitación y de tamaño variable, de unos milímetros a 10 cm. La presencia de nódulos bien conformados coincide con fases inflamatorias y activas de la enfermedad, mientras que la presencia de nódulos cicatrizales y retráctiles nos orienta a que se trate de una fase residual. Se puede observar la presencia de fibrosis en la evolución de la enfermedad. En las fases activas aparece un patrón en vidrio deslustrado. Otras posibles alteraciones en la TC son la consolidación parenquimatosa por hemorragia alveolar difusa, el engrosamiento de la pared traqueobronquial con atelectasias y, con menor frecuencia, neumotórax o fístula bronco-pleural.

Síndrome de Churg-Strauss

En la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (o síndrome de Churg-Strauss) se observan nódulos pequeños en el 63% de los casos, infiltrados en vidrio deslustrado en el 53%, consolidaciones en el 42%, engrosamiento septal interlobulillar en el 42%, opacidades en árbol en brote en el 37% de los casos y hemorragia alveolar difusa en menos del 30%. La presencia de infiltrados pulmonares migratorios forma parte de los criterios diagnósticos.

Poliarteritis nodosa

En la poliarteritis nodosa, la angiografía en sus distintas variedades tiene una gran relevancia, ya que detecta alteraciones arteriales tales como microaneurismas, oclusiones arteriales y alteración del flujo vascular. Los microaneurismas son excéntricos, típicamente saculares, suelen tener distribución segmentaria y miden entre 2 y 4 mm, se asientan predominantemente en las arterias renales, generalmente en las arterias interlobares y arcuatas, y con menor frecuencia en la arteria hepática, las pancreaticoduodenales, mesentéricas, cerebrales, coronarias y musculoesqueléticas. Se observan, además, irregularidades vasculares y lesiones oclusivas que corresponden con trombosis o destrucción inflamatoria de la pared arterial, cuya localización es similar a la de los microaneurismas. Los aneurismas y las trombosis tienden a aparecer en las bifurcaciones vasculares. La alteración del flujo vascular ocurre sobre todo en el riñón, con áreas corticales radiolucentes indicativas de infartos parenquimatosos. Por otra parte, la arteriogra-

fía puede mostrar la regresión de los microaneurismas tras el tratamiento, por lo que se piensa que son lesiones de la fase aguda, mientras que en las fases crónicas se observa el aumento de resistencias vasculares y las alteraciones del flujo visceral. Ocasionalmente se rompe un microaneurisma renal, produciendo un hematoma perirrenal que puede ser detectable mediante TC o ecografía. Asimismo, es posible que se produzcan fístulas arteriovenosas. Los microaneurismas son la lesión más característica, aunque no específica, porque se pueden advertir en otras enfermedades, como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Churg-Strauss, la vasculitis reumatoide, etc.

Enfermedad de Kawasaki

En la enfermedad de Kawasaki la lesión vascular más prominente y de mayor riesgo es la aparición de aneurismas en las arterias coronarias, que producen disfunción ventricular y cardiopatía isquémica. Las técnicas de imagen más útiles son la ecocardiografía transtorácica, la angiografía coronaria, la RM coronaria con angiografía y la PET. La ecocardiografía es útil en la fase aguda de la enfermedad, poniendo de manifiesto la disfunción ventricular, junto a la presencia de dilatación de la luz coronaria, que suele progresar a aneurismas aproximadamente en el 25% de los pacientes no tratados. La sensibilidad y la especificidad de la ecocardiografía en la detección de aneurismas es del 95 y el 99%, respectivamente. Hay que tener presente que la visualización de estos aneurismas se torna progresivamente más dificultosa conforme la edad y la complexión del paciente aumentan. La angiografía coronaria permite visualizar con mayor nitidez los aneurismas y sus complicaciones, pero queda reservada para los casos con sospecha de isquemia miocárdica. En los últimos años se preconiza la angiorresonancia coronaria, que ha demostrado ser una buena alternativa, equivalente a la coronariografía en la detección de los aneurismas. Esta técnica es además útil para el seguimiento del paciente, ya que informa sobre la transformación de aneurismas en estenosis.

Vasculitis de pequeños vasos

La vasculitis de vasos pequeños afecta principalmente a las vénulas poscapilares y a las arteriolas. Las técnicas angiográficas en sus distintas modalidades no suelen ser muy útiles en su detección por el pequeño tamaño de los vasos afectados y la facilidad para realizar biopsias en tejidos superficiales. Donde son mas útiles las técnicas de imagen es en las vasculitis aisladas del SNC. La RM se considera una técnica de cribado excelente para el diagnóstico de las vasculitis del SNC. Los estudios de RM suelen demostrar lesiones multifocales en sustancia blanca y gris debidas a isquemia, infarto o ambas. Se considera que estas lesiones evidencian vasculitis si se presentan en varios territorios vasculares, una vez descartadas otras causas y en especial un origen embólico, y en casos de ictus isquémico en pacientes jóvenes con ausencia de factores de riesgo cardiovascular. En el estudio de la isquemia cerebral, la difusión permite diferenciar las distintas fases de los infartos y diferenciar entre el edema vasogénico y el edema citotóxico. Los estudios dinámicos poscontraste de perfusión son capaces de detectar áreas hipoperfundidas no infartadas, lo que aumenta la sensibilidad de la RM. Los estudios de RM son infrecuentemente negativos, no obstante, se han descrito alteraciones angiográficas típicas de vasculitis con estudios de RM normales. También se dispone de estudios de RM típicos de vasculitis, incluso con biopsia positiva y sin alteraciones angiográficas evidentes. Los hallazgos típicos de vasculitis en la angiografía cerebral son áreas de estenosis que se alternan con segmentos dilatados. Signos adicionales son la rectificación e improntas en la luz vascular producidas por el engrosamiento parietal y la presencia de microaneurismas. El estudio con angiografía por RM ha demostrado ser útil y con buena correlación con la angiografía convencional, pero no es capaz de analizar los segmentos vasculares distales. Es útil la adición de secuencias de RM poscontraste de corte fino y preferentemente con saturación grasa para el estudio de la inflamación parietal vascular, que aparecen como áreas de engrosamiento y realce. Por tanto, ante una sospecha clínica de vasculitis cerebral debe realizarse como estudio de imagen inicial una RM completa. Si la vasculitis no resulta diagnosticada debe realizarse una angiografía convencional para excluir alteraciones inflamatorias de vasos de mediano calibre.

RESUMEN

En la actualidad, las técnicas de imagen como la TC, la RM, angiografía, la ecografía y la PET son importantes en el diagnóstico y monitorización de las vasculitis. Algunas de estas técnicas de imagen ya se han incorporado a los criterios de clasificación y el resto muy probablemente se incorporarán en el futuro. La ecografía es la técnica con mejor resolución en arterias superficiales de vasculitis de vaso grande, siendo de utilidad en la afectación cardíaca de la enfermedad de Kawasaki. La TC es de elección en las lesiones pulmonares. La RM es la técnica con mayor eficacia en las vasculitis de pequeño vaso del SNC y muestra una gran resolución, en el diagnóstico y monitorización de distintos aspectos de las manifestaciones de la vasculitis, prácticamen-

te en cualquier territorio excepto las alteraciones parenquimatosas pulmonares. La angiografía, técnica de primera elección en el diagnóstico de vasculitis hasta hace unos años, está siendo sustituida por otras técnicas, restringiéndose su uso en la actualidad a la vasculitis del SNC y para realizar angioplastias y endoprótesis vasculares. La PET cuenta con una experiencia todavía limitada, pero está demostrando su validez en la vasculitis de vasos grandes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Arida A, Kyprianou N, Kanakis M, Sfikakis PP. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. BMC Musculoskeletal Disorders 2010; 11: 44.

Blockmans D, Bley T, Schmidt W. Imaging for large-vessel vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 19-28.

Caniego JL. Técnicas de imagen útiles en el diagnóstico y seguimiento de las vasculitis de grandes vasos: eco-Doppler, angio-TC, angio-RM. Reumatol Clin 2010; 6(S2): 16-20.

Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Meta-analysis: Test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. Ann Intern Med 2005; 142: 359-69.

Pipitone N, Versari A, Hunder GG, Salvarani C. Role of imaging in the diagnosis of large and medium-sized vessel vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 2013; 39: 593-608.

Schmidt WA, Wagner AD. Role of imaging in diagnosis of and differentiation between vasculitides. Future Rheumatol 2006; 1: 627-34.

Schmidt WA. Imaging in vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2013; 27: 107-18.

Sección 2

EVALUACIÓN SINDRÓMICA DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

EDITOR – JAIME CALVO ALÉN

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

6 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON FIEBRE, LESIONES CUTÁNEAS Y ARTRALGIAS

M.M. FREIRE GONZÁLEZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Los cuadros febriles acompañados de lesiones cutáneas y artralgias son un motivo frecuente de consulta y nos obligan a realizar un diagnóstico diferencial muy amplio. Aunque las enfermedades infecciosas son la causa más frecuente debemos contemplar otras posibilidades, desde procesos banales a entidades que amenazan la vida del paciente. Es fundamental realizar un diagnóstico precoz y establecer un tratamiento inmediato de estas últimas causas para salvar la vida del paciente. Una aproximación sistematizada es la mejor herramienta para alcanzar estos objetivos, por lo que debe valorarse la estabilidad clínica, la necesidad de un tratamiento antibiótico inmediato, el aislamiento del paciente y datos sugestivos de actividad de una enfermedad subyacente.

EVALUACIÓN CLÍNICA INICIAL

Historia clínica

Debe recoger los factores epidemiológicos más relevantes. Nos interesará conocer los siguientes aspectos: edad, situación inmunológica basal, relación de fármacos, prácticas de riesgo de enfermedades de transmisión sexual, lugar de residencia (rural/urbana), viajes a zonas endémicas, profilaxis realizadas, contacto habitual con animales y exposición solar

Son de especial relevancia los antecedentes inmediatos al episodio, como una infección urinaria, diarrea o una picadura, y toda la sintomatología concomitante como presencia de rigidez matutina o de otros síntomas propios de enfermedades del tejido conectivo como son: presencia de fenómeno Raynaud, fotosensibilidad, alopecia, aftas orales y genitales, xerostomía, xeroftalmia, debilidad muscular, disfagia, disfonía y dolor o inflamación en nariz y pabellones auriculares.

Exploración física

Se deben recoger los hallazgos en relación con: constantes vitales, estado general, signos de toxicidad, de irritación meníngea o afectación neurológica; estado de las mucosas (oral, genital y conjuntival); presencia de adenopatías, hepatoesplenomegalia o de artritis.

La fiebre suele ser mantenida o remitente, pero en ocasiones es intermitente. El patrón diario intermitente inclu-

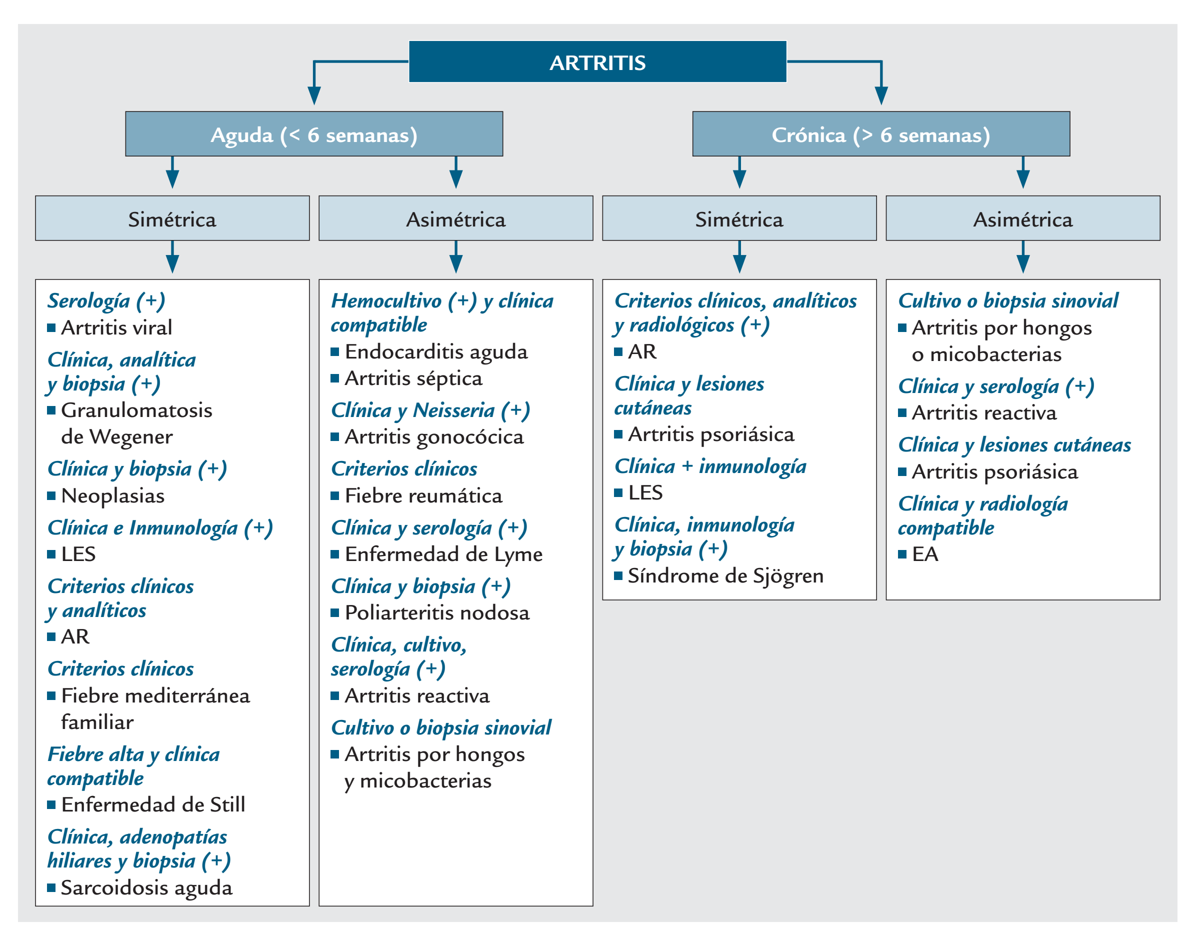


FIGURA 6.1 ■ Algoritmo diagnóstico de un paciente con fiebre y artritis. AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; LES: lupus eritematoso sistémico.

ye elevación diaria al anochecer, que suele estar precedida de temblores y seguida de sudoración, con un retorno a la temperatura normal durante la noche. Este patrón es sugestivo de infección bacteriana y de enfermedad de Still, pero puede ocurrir también en otras condiciones.

Es importante comprobar la existencia de artritis. Registrar la forma de comienzo, curso y distribución (fig. 6.1), así como las características distintivas de la artritis que incluyen: rigidez matutina, simetría en la afectación articular, artritis de grandes o pequeñas articulaciones, aditiva o migratoria y gravedad del dolor e inflamación, que nos pueden sugerir determinadas patologías (cuadro 6.1).

Respecto al exantema cutáneo, nos centraremos en la forma de presentación y sus características: descripción de su morfología, distribución y evolución; relación temporal de la erupción con la fiebre; progresión anatómica de las lesiones; existencia o no de pródromos; evolución en el tiempo y si el paciente ha iniciado algún tratamiento.

Clasificación de las lesiones cutáneas

Debemos clasificarlas en varios tipos. Según la propuesta de Kaye et al son:

1. *Erupciones maculopapulosas de distribución central.* Son las más frecuentes.

- Enfermedades exantemáticas de la infancia.
- Fármacos: cualquier fármaco puede producir dermatosis. Esta suele afectar a cara y tronco. Suele ser afebril, pruriginosa y eritematosa. Si se acompaña de fiebre y afectación del estado general, sospechar un síndrome de Stevens Johnson.
- Enfermedades del colágeno cuyo prototipo es el lupus eritematoso sistémico (LES), que presenta eritema malar en alas de mariposa y la enfermedad de Still con una erupción fugaz asalmonada en tronco, que coincide con los picos febriles.
- Otras: mononucleosis infecciosa, infección primaria por VIH y enfermedad de Lyme.

2. *Erupciones maculopapulosas de distribución periférica.* Más intensas en zonas acras y progresan

CUADRO 6.1

DATOS PARA LA APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DE UN PACIENTE CON FIEBRE, EXANTEMA Y POLIARTRITIS

TEMPERATURA > 40°
- Enfermedad de Still
- Artritis bacteriana
- LES

FIEBRE QUE PRECEDE A LA ARTRITIS
- Artritis viral
- Enfermedad de Lyme
- Artritis reactiva
- Enfermedad de Still
- Endocarditis bacteriana

ARTRITIS MIGRATORIA
- Fiebre reumática
- Gonococemia
- Meningococemia
- Artritis viral
- LES
- Leucemia aguda
- Enfermedad de Whipple

DESPROPORCIÓN ENTRE EL GRADO DE TUMEFACCIÓN Y DOLOR
- Artritis tuberculosa
- Endocarditis bacteriana
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Arteritis de células gigantes
- Enfermedad de Lyme
- Fiebre reumática
- Fiebre mediterránea familiar
- Leucemia aguda
- Sida

RIGIDEZ MATUTINA
- Artritis reumatoide
- Polimialgia reumática
- Enfermedad de Still
- Algunas artritis virales y reactivas

ARTRITIS RECURRENTE
- Enfermedad de Lyme
- Artritis inducida por cristales
- Artritis de enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad de Whipple
- Fiebre reumática
- Fiebre mediterránea
- Enfermedad de Still
- LES

LES: lupus eritematoso sistémico.

centrípetamente, como sífilis secundaria o eritema multiforme, que afecta a palmas y plantas y en su forma más grave a mucosas.

3. *Exantemas confluentes con descamación.*
- Los más frecuentes son los mediados por toxinas: *Staphylococcus aureus* y estreptococo del grupo A.
- Enfermedad de Kawasaki: cursa con conjuntivitis, linfoadenopatias y en algunas ocasiones con afectación cardíaca.

4. *Erupciones vesiculoampollosas.*
- Enfermedades virales como varicela y herpes. Las lesiones están en diferentes estadios evolutivos.
- Otras enfermedades a descartar ante un exantema pustuloso que se acompaña de artralgias son: ectima gangrenoso, gonococemia, meningococemia crónica, endocarditis bacteriana subaguda y enfermedad de Behçet.

5. *Erupciones urticarianas.* Si se acompañan de fiebre, las etiologías más frecuentes son: enfermedad del suero (debida a fármacos), enfermedades del tejido conectivo (LES y síndrome de Sjögren), infecciones (virus, parásitos) y neoplasias malignas.
6. *Erupciones nodulares.*
- Candidemia en pacientes inmunodeprimidos.
- Eritema nodoso.
- Síndrome de Sweet o dermatosis febril neutrofílica.

7. *Erupciones purpúricas.* Típicas de:
- Sepsis, meningococemia aguda y crónica y gonococemia.
- Otras: púrpura trombótica trombocitopénica y vasculitis, cuya lesión característica es la púrpura palpable (véase Cap. 7).

DIAGNÓSTICO

Una vez se ha clasificado al paciente en uno de los grupos, y basándonos en nuestra presunción diagnóstica inicial, pasaremos a realizar las pruebas complementarias necesarias para llegar al diagnóstico etiológico de certeza siguiendo para ello el algoritmo diagnóstico de la figura 6.2.

Pruebas complementarias

En las pruebas rutinarias hay que incluir: hemograma completo con recuento y fórmula leucocitaria, bioquímica completa, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, proteinograma, serologías de hepatitis B y C, parvovirus, así como análisis elemental de orina.

Los estudios con mayor prioridad y con mayor valor diagnóstico son los cultivos, por lo que deben extraerse hemocultivos en medios específicos para bacterias y hongos. Si es posible se realizarán antes del inicio del tratamiento antibiótico, aunque su extracción no debe posponer el inicio del tratamiento cuando el paciente está inestable clínicamente.

De acuerdo con la situación clínica puede ser de interés la realización de pruebas microbiológicas rápidas, como tinción de Gram e inmunofluorescencia, del contenido de vesículas y lesiones, así como determinadas pruebas serológicas específicas. En ocasiones es necesario hacer técnicas de biología molecular sobre muestras biológicas.

En caso de no obtener resultados consideraremos la realización de una biopsia cutánea, que enviaremos para estudio anatomopatológico y microbiológico, e incluiremos que se procese en medios de cultivo para bacterias, hongos y micobacterias. En el caso de pacientes inmunodeprimidos, la biopsia se debe realizar inicialmente, ya que en estos pacientes la causa de fiebre y exantema puede ser una enfermedad o una infección grave, pero con manifestaciones clínicas poco relevantes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de un paciente con fiebre y lesiones cutáneas incluye un grupo heterogéneo de enfermedades que van desde infecciones hasta enfermedades neoplásicas, pasando por enfermedades autoinmunes. Algunos hallazgos clínicos y analíticos pueden ser útiles para realizar un diagnóstico diferencial, como podemos observar en el cuadro 6.2, pero en la mayoría de los casos no son específicos de ninguna enfermedad concreta.

Enfermedades infecciosas

- *Artritis infecciosa.* Las artritis bacterianas suelen ser monoarticulares. El germen más frecuentemente implicado es *S. aureus*, que se detecta en el líquido sinovial en un 50-75% y en hemocultivos en un 90%, por lo que la artrocentesis temprana es esencial y el estudio del líquido nos facilita el diagnóstico.
- *Artritis por endocarditis bacteriana.* Los síntomas musculoesqueléticos como las artralgias y el dolor lumbar se presentan hasta en el 44% de los pacientes, y la artritis en un 14%, en muchos casos los cultivos son negativos.

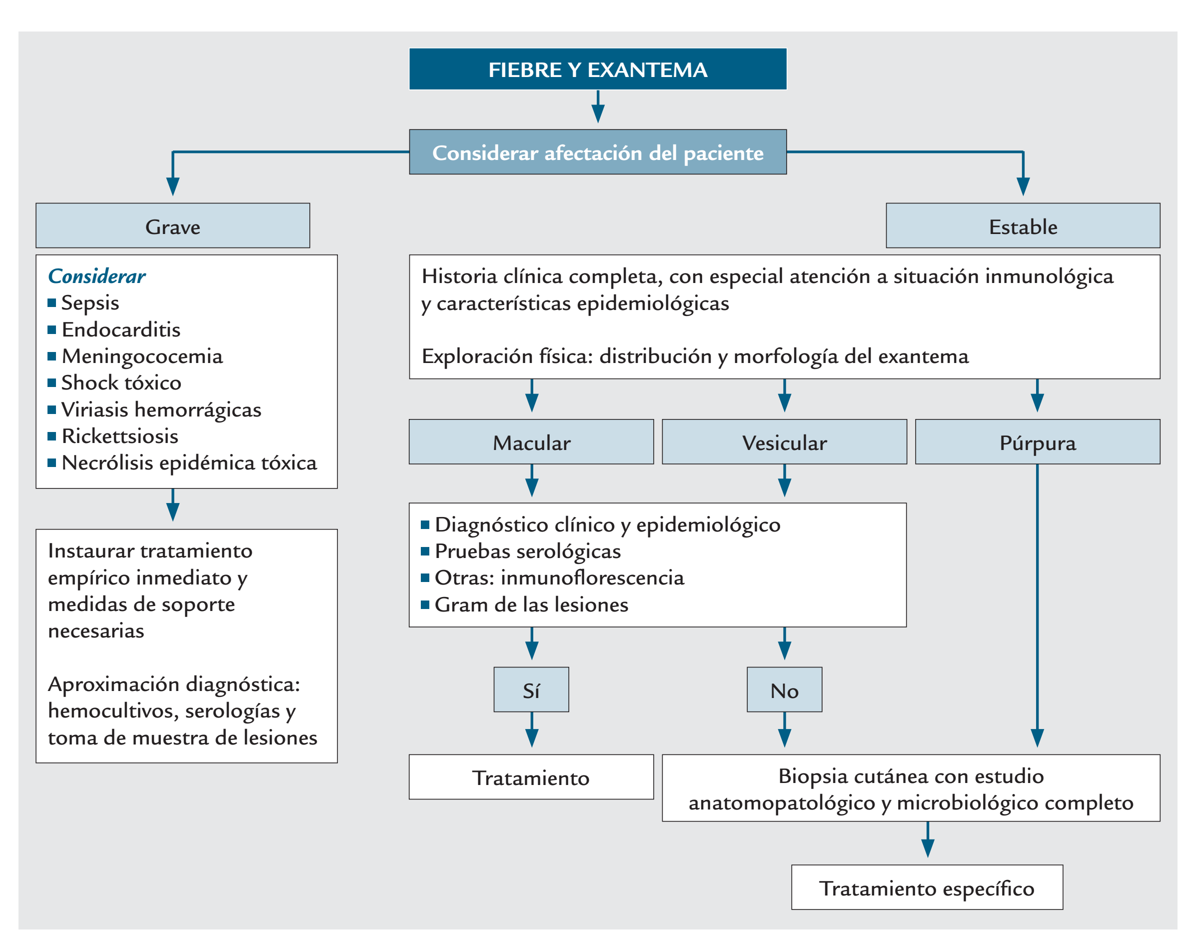


FIGURA 6.2 ■ Algoritmo diagnóstico de un paciente con fiebre y exantema.

CUADRO 6.2
DATOS ANALÍTICOS QUE ORIENTAN EN EL DIAGNÓSTICO DE UN PACIENTE CON FIEBRE Y POLIARTRITIS

FACTOR REUMATOIDE POSITIVO
- Artritis reumatoide
- Artritis viral
- Artritis tuberculosa
- Endocarditis bacteriana
- LES
- Sarcoidosis
- Vasculitis sistémica

LEUCOCITOSIS > 15.000/µl
- Artritis bacteriana
- Endocarditis bacteriana
- Enfermedad de Still
- Vasculitis sistémica
- Leucemia aguda

LEUCOPENIA
- LES
- Artritis viral

LES: lupus eritematoso sistémico.

El cuadro clínico puede simular una vasculitis porque se acompaña de fiebre, síndrome general y fenómenos isquémicos por embolias sépticas. Las manifestaciones típicas son la esplenomegalia, las petequias en mucosas y las hemorragias ungueales.

- En otras enfermedades infecciosas, como enfermedad de Lyme, artritis por micobacterias, hongos o virales o las artritis reactivas, nos ayudarían en el diagnóstico el antecedente epidemiológico de picadura de garrapata, el lugar de residencia o el estado de inmunosupresión del paciente; la confirmación diagnóstica sería por estudio serológico y biopsia.

Enfermedades autoinmunes

La fiebre se observa como síntoma inicial o forma de presentación del LES en el 35-40% de los pacientes. En estos pacientes hay una predisposición a las infecciones, ya que existe una alteración, tanto de la inmunidad celular, alteración del sistema del complemento y de la función de los linfocitos, como un déficit de inmunoglobulinas. Además están sometidos a tratamientos con fármacos citotóxicos y corticoides durante períodos prolongados, lo que conduce a una mayor inmunosupresión y un aumento del riesgo de infecciones. La presencia de nefropatía e insuficiencia renal es otro factor predisponente a tener en cuenta.

Hay 2 situaciones que siempre deberán analizarse: la presencia de una infección y la existencia de un brote de la enfermedad. En ocasiones es difícil diferenciar la infección de un brote de actividad de la enfermedad. La presencia de artritis, lesiones cutáneas u otra manifestación característica de la enfermedad nos hará pensar en actividad de la enfermedad.

Se ha descrito la utilidad de la PCR como parámetro válido para diferenciar ambas situaciones, de forma que la elevación de la PCR en un paciente con LES y fiebre apoyaría la etiología infecciosa, mientras que en el caso de brote de actividad suele presentar un aumento moderado con respecto a la VSG, que normalmente está muy elevada. Sin embargo, esta relación no es constante y no debemos tomar decisiones clínicas únicamente basándonos en este parámetro, pues situaciones como puede ser el tratamiento con corticoides, pueden condicionar valores normales de PCR en presencia de una infección.

La presencia de leucocitosis con desviación izquierda puede orientar a infección, mientras que la leucopenia y la positividad o la elevación de determinados anticuerpos, como anti-ADN, acompañado de consumo de complemento, pueden ser orientativos de brote de la enfermedad. Sin embargo, suelen ser datos que no están disponibles con la rapidez que la situación clínica del paciente requiere.

Pueden ser necesarias, además, otras exploraciones complementarias, tales como radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía computarizada toracoabdominal, ecocardiograma o gammagrafía con leucocitos marcados.

Excepto en las situaciones en las que de forma clara podamos confirmar la existencia de actividad de la enfermedad como causa de la fiebre, en el resto, la experiencia nos ha enseñado que es necesario descartar una infección subyacente.

La infección más frecuente es la urinaria seguida de la cutánea y puede estar causada tanto por microorganismos habituales como por oportunistas. La infección por múltiples microorganismos es frecuente. Hay que tener presente siempre la posibilidad de una infección tuberculosa, por ser una entidad frecuente en nuestro medio y difícil de identificar en muchos casos.

TRATAMIENTO

Ante un paciente con fiebre, exantema y artralgias actuaremos en función de la sospecha clínica. El tratamiento sintomático será: antitérmicos mientras tenga fiebre, antiinflamatorios no esteroideos si hay artritis, antihistamínicos si presenta prurito y mantendremos una obser-

vación de la evolución clínica.

Si se sospecha alguna etiología o patología específica debemos tratarla de forma pautada.

Si sospechamos como causa de la fiebre y el exantema la toma de algún medicamento, debemos retirarlo.

La gravedad de estas enfermedades puede variar desde entidades leves a otras que ponen en peligro la vida del paciente, por lo que se debe considerar la hospitalización, el aislamiento y el tratamiento empírico en algunos de estos pacientes.

Iniciaremos tratamiento empírico con antibióticos y corticoides en los pacientes con una enfermedad autoinmune, inestables hemodinámicamente, con manifestaciones del SNC, por la posibilidad de meningococemia, o si se sospecha una enfermedad gonocócica diseminada.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

González Hombrado L, Mateo Bernardo I. Protocolo diagnóstico del paciente con fiebre y poliartritis/poliartralgias. Medicine 2005; 9(31): 2059-63.

Harry D, Mckinnon JR, Maj MC. Evaluating the febrile patient with a rash. Am Fam Physician 2000; 15; 62(4): 804-16.

Kaye ET, Kaye KM. Fever and rash. En: Fauci AS et al, editors. Harrison's Principles of internal medicine, 14th ed. McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998.

López A, Sanders CV. Fever and rasd in the immunocompetent patien. UpToDate version 9.2. Abril 2001.

Sánchez Conde M. Protocolo del paciente con fiebre y rash cutáneo. Medicine 2010; 10(58): 3997-9.

Weber DJ, Cohen MS. The acutelly ill patient with fever and rash. En: Mandell G, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious diseases, 5th ed. Philadelphia, Churchill Linvingstone, 2000; 633-50.

7 PÚRPURA

C. MARRAS FERNANDEZ-CID

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Púrpura es el término utilizado para describir la extravasación de sangre en la piel o mucosas. Se presenta como máculas con un característico color marronáceo-rojizo o "purpurino", de unos cuantos milímetros a varios centímetros de diámetro. La púrpura se diferencia clásicamente del eritema, porque la presión digital realizada sobre la lesión enrojecida no consigue blanquearla (diascopia, vitropresión).

La púrpura puede producirse por alteraciones de cualquiera de los 3 componentes de la hemostasia:

1. Coagulación: situaciones de híper o hipocoagulabilidad.
2. Plaquetas.
3. Disfunción vascular.

El tipo de lesión purpúrica suele ser indicativo de la patogénesis:

- Púrpura no palpable (plana o macular): suele ser no inflamatoria.
- Púrpura palpable: es un signo de inflamación vascular (vasculitis).

Durante la evolución de las lesiones purpúricas se producen una serie de cambios de coloración que varían entre el púrpura, naranja y marrón, e incluso azul y verde.

Algunas lesiones purpúricas tienen denominaciones específicas como las lesiones petequiales y/o equimóticas. Las petequias son máculas superficiales, del tamaño de una cabeza de alfiler (< 3 mm), circulares, hemorrágicas, de un rojo brillante al principio y después se vuelven marrones (aspecto oxidado). Aparecen con mayor frecuencia en zonas declives, son evanescentes, suelen estar agrupadas, desaparecen en unos días y suelen indicar una enfermedad plaquetaria o de la pared vascular más que una alteración de la coagulación. Por su parte, los defectos de los factores de la coagulación suelen dar lugar a equimosis o hematomas en lugar de petequias. Las equimosis, más conocidas como contusiones ("moratones"), corresponden a una extravasación sanguínea más profunda y extensa, que forma un parche plano, irregular, de color azulado-purpúrico; estos parches se vuelven amarillentos y posteriormente se desvanecen.

PÚRPURA NO PALPABLE

En este grupo se incluirán lesiones que histológicamente no presentan daño en la pared vascular (cuadro 7.1).

En los defectos de la coagulación la lesión cutánea predominante es la equimosis, suele precederse de un trauma y se incluyen enfermedades como: hemofilia, tratamientos anticoagulantes, déficit de vitamina K o enfermedades hepáticas.

CUADRO 7.1
CAUSAS DE PÚRPURA NO PALPABLE

DEFECTOS DE LA COAGULACIÓN
- Hemofilia
- Tratamientos anticoagulantes
- Déficit de vitamina K
- Enfermedades hepáticas

FRAGILIDAD CAPILAR
- Púrpura senil
- Terapia con corticoides
- Escorbuto
- Amiloidosis sistémica
- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Pseudoxantoma elástico

PÚRPURA RETICULAR (OCLUSIÓN VASCULAR)
- Crioglobulinemia (tipo I)
- Criofibrinogenemia
- CID
- Púrpura fulminante
- Deficiencias de proteínas C/S
- Necrosis inducida por warfarina
- Necrosis por heparina
- Émbolos de colesterol
- Obstrucción por cristales de oxalato
- Síndrome antifosfolípido

ALTERACIONES PLAQUETARIAS
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Púrpura trombocitopénica secundaria:
  - Fármacos
  - Químicos
  - Infecciones
  - Enfermedades de médula ósea
  - Esplenomegalia
  - Hemangiomas
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
  - Púrpura trombocitopénica trombótica
  - Factores físicos

ENFERMEDADES VASCULARES CON AFECTACIÓN EXCLUSIVAMENTE DERMATOLÓGICA
- Enfermedad de Schamberg
- Púrpura pigmentada de Doucas y Kapetanakis
- Liquen aureus
- Púrpura anular telangiectoide

CID: coagulación intravascular diseminada.

La fragilidad capilar también puede ser causa de púrpura no palpable, se suele localizar en las zonas de roce y puede aparecer en casos de púrpura senil, terapia con corticoides, escorbuto, amiloidosis sistémica, síndrome de Ehler-Danlos o seudoxantoma elástico.

En las enfermedades primariamente protrombóticas, la lesión característica es la púrpura “reticular” o púrpura asociada con lívedo reticularis (LR); este patrón de hemorragia cutánea en forma de red refleja la anatomía de los vasos subyacentes en la dermis y tejidos subcutáneos. La púrpura reticular aparece cuando hay una oclusión vascular, con hemorragia secundaria a un período de isquemia.

La LR es una alteración de la coloración de la piel que se caracteriza por la aparición de una pigmentación cutánea violácea o moteada, distribuida en forma de red o en anillos regulares. Está causada por una reducción generalizada del flujo arteriolar a la dermis y tejidos subcutáneos. La LR puede ocurrir por espasmo vascular, inflamación de la pared arteriolar u obstrucción vascular y se asocia a trastornos funcionales. La livedo racemosa, sin embargo, está causada por una reducción más irregular del flujo sanguíneo, asociándose con un patrón reticular formado por anillos rotos o incompletos. Puede aparecer en el tronco además de las extremidades y, a diferencia de la LR, tiene en ocasiones áreas de necrosis focales.

La púrpura reticular se diferenciaría de la LR y de la livedo racemosa en la aparición de lesiones purpúricas con un patrón serpiginoso o estrellado, acompañado de necrosis cutánea en forma de red. Este grupo de púrpuras constituye un reto diagnóstico, que incluye enfermedades en las que la fibrina, las crioglobulinas u otro material obstruye los vasos sanguíneos. Causas representativas serían la crioglobulinemia (fundamentalmente la tipo I), la criofibrinogenemia, la coagulación intravascular diseminada, la púrpura fulminante, las deficiencias de proteínas C/S, la necrosis inducida por warfarina, la necrosis por heparina, los émbolos de colesterol, la obstrucción por cristales de oxalato y el síndrome antifosfolipídico.

Otras enfermedades causantes de púrpura son las alteraciones plaquetarias, tanto cuantitativas como cualitativas. Las lesiones que se producen por alteraciones plaquetarias suelen ser petequiales y en el caso de ser purpúricas no son palpables ni dolorosas. La púrpura trombocitopénica puede ser primaria (idiopática). La púrpura trombocitopénica idiopática se produce principalmente por la destrucción inmune de las plaquetas y, en la mayoría de los casos, se asocia con la aparición de anticuerpos antiplaquetarios.

La púrpura trombocitopénica secundaria puede ser producida por una gran variedad de factores externos o internos.

- Fármacos: la mayoría de los casos se producen por antibióticos como ampicilina, penicilina, cloranfenicol, rifampicina, sulfonamidas, trimetropim. Analgésicos como ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, y otros como quinidina, tiazidas, halopurinol, lidocaína, etc.
- Químicos: benzol, veneno de serpiente.

- Infecciones: septicemia, fiebre tifoidea, vacunas, escarlatina, gripe, rickettsiosis, infecciones virales y endocarditis subaguda. La púrpura puede aparecer también en los pródromos de muchas infecciones, como en el caso del sarampión, donde puede ser un signo de infección muy grave. En el curso de infecciones por cándidas pueden aparecer erupciones purpúricas.
- Enfermedades de la médula ósea: leucemia, anemia aplásica y anemia perniciosa.
- Esplenomegalia.
- Hemangiomas.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich (trombocitopenia, eccema e infecciones).
- Púrpura trombocitopénica trombótica.
- Factores físicos: golpe de calor.

Hay un grupo de enfermedades vasculares con afectación exclusivamente dermatológica, de etiología desconocida y que comparten hallazgos histopatológicos comunes. Dentro de este grupo se incluirían:

- Enfermedad de Schamberg. Es una forma de púrpura pigmentosa crónica, una capilaritis linfocítica de etiología desconocida y patogenia oscura. Afecta a niños varones y tiene una incidencia familiar. La enfermedad es asintomática, la erupción es crónica, persiste durante varios años y desaparece espontáneamente.
- Púrpura pigmentada de Doucas y Kapetanakis (similar a púrpura eccematosa). Son lesiones cutáneas de tipo eccematoso que también presentan petequias y tienden a extenderse periféricamente.
- Liquen *aureus* (liquen purpúrico). Es una lesión cutánea que se caracteriza por la aparición repentina de una o varias placas de color dorado.
- Púrpura anular telangiectoide (enfermedad de Majocchi). La erupción cutánea se presenta con placas anulares pequeñas, telangiectasias y depósitos de hemosiderina. Estas placas anulares de color amarillo o marrón pueden contener petequias en su interior. Tiene tendencia familiar y afecta a jóvenes de ambos sexos.

PÚRPURA PALPABLE

La púrpura palpable es el resultado de la inflamación de los vasos sanguíneos subyacentes o vasculitis. La vasculitis se clasifica típicamente por el tamaño del vaso afectado (pequeño, medio, mixto o grande). La vasculitis, además, puede ser primaria o secundaria a fármacos, infecciones, neoplasias o enfermedades inflamatorias sistémicas.



FIGURA 7.1 ■ Imagen de púrpura vesicular en paciente con vasculitis leucocitoclástica.

Clínicamente, la vasculitis cutánea puede presentarse con un gran abanico de morfologías que abarcan desde urticaria, púrpura, vesículas hemorrágicas, nódulos, úlceras, livedo reticularis/racemosa, infartos y/o gangrena digital. Pero la púrpura palpable es la manifestación más frecuente de la vasculitis cutánea (fig. 7.1).

Esta variedad de morfologías son un reflejo directo del tamaño del vaso afectado y de la extensión del lecho vascular en el que se desarrollan. Por lo tanto, la biopsia cutánea realizada hasta la subdermis, y tomada de las lesiones purpúricas menos evolucionadas y mas sintomáticas, es crucial para obtener un diagnóstico preciso del tipo de vasculitis.

Así pues, esta información histológica esencial, completada con inmunofluorescencia directa de la pieza biopsiada, los datos clínicos del paciente y algunos parámetros de laboratorio (p. ej., los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo), posibilita un diagnóstico más seguro y preciso de los síndromes vasculíticos asociados con la púrpura.

Una parte fundamental del diagnóstico de la púrpura palpable consiste en diferenciar las vasculitis primarias de las que son secundarias a otros procesos.

Vasculitis primaria

Aunque la clasificación, características y peculiaridades de las vasculitis forman parte de otros capítulos de este libro, los síndromes vasculíticos primarios que pueden presentar cuadros purpúricos son los que afectan a los vasos de calibre pequeño, que incluyen capilares, vénulas poscapilares y arteriolas no musculares (tamaño < 50 μm). Dentro de este grupo de vasculitis se incluyen la panarteritis microscópica, la granulomatosis con poliangeítis (antigua granulomatosis de Wegener) y las vasculitis que con más frecuencia se presentan como púrpuras cutáneas,

púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta y las vasculitis por hipersensibilidad. Estas 3 últimas entidades están mediadas patogénicamente por el depósito de inmunocomplejos, histológicamente se caracterizan por una vasculitis leucocitoclástica y clínicamente varían de la afectación exclusivamente cutánea de la vasculitis por hipersensibilidad a la potencial afectación multisistémica de las otras 2 (especialmente la crioglobulinemia). La vasculitis urticarial es otra vasculitis de pequeño vaso que produce lesiones cutáneas características que generalmente son lesiones urticariformes más que purpúricas, pero que en ocasiones puede plantear dudas diagnósticas. Las vasculitis de vasos de mediano calibre (fundamentalmente panarteritis nodosa clásica y granulomatosis con poliangeítis eosinofílica —síndrome de Churg-Strauss—), aunque caracterizadas por un cuadro más general y multisistémico, también pueden producir lesiones cutáneas de carácter purpúrico, si bien de forma más infrecuente y con morfología más heterogénea. Los vasos de tamaño medio (diámetro entre 50 y 150 μm) tienen pared muscular y a nivel cutáneo están localizados principalmente en la dermis reticular profunda, cercana al tejido celular subcutáneo. Clínicamente se manifiesta con nódulos subcutáneos, úlceras, LR, infartos digitales y pápulas ulceronecróticas.

Causas de vasculitis secundaria

- *Infecciones.* Múltiples agentes infecciosos se han asociado con el desarrollo de vasculitis (virus, bacterias, hongos, protozoos y helmintos). Cuadros infecciosos graves como la endocarditis bacteriana subaguda y/o la meningocócica pueden presentar cuadros de vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos producida típicamente por inmunocomplejos. La infección por el virus de la hepatitis C puede presentar brotes de púrpura palpable asociados a la presencia de crioglobulinemia mixta.
- *Neoplasias.* Especialmente las de tipo hematológico, aunque también los tumores sólidos, se acompañan de afectación severa sistémica.
- *Enfermedades inflamatorias sistémicas.* Ocurren con más frecuencia en el lupus eritematoso, Sjögren y artritis reumatoide, pero pueden ser una manifestación de actividad de la enfermedad en cualquier tipo de enfermedad inflamatoria sistémica. Se caracteriza por presentar los datos clínicos sugestivos de la conectivopatía y en la biopsia puede haber afectación mixta de vasos cutáneos pequeños y musculares.

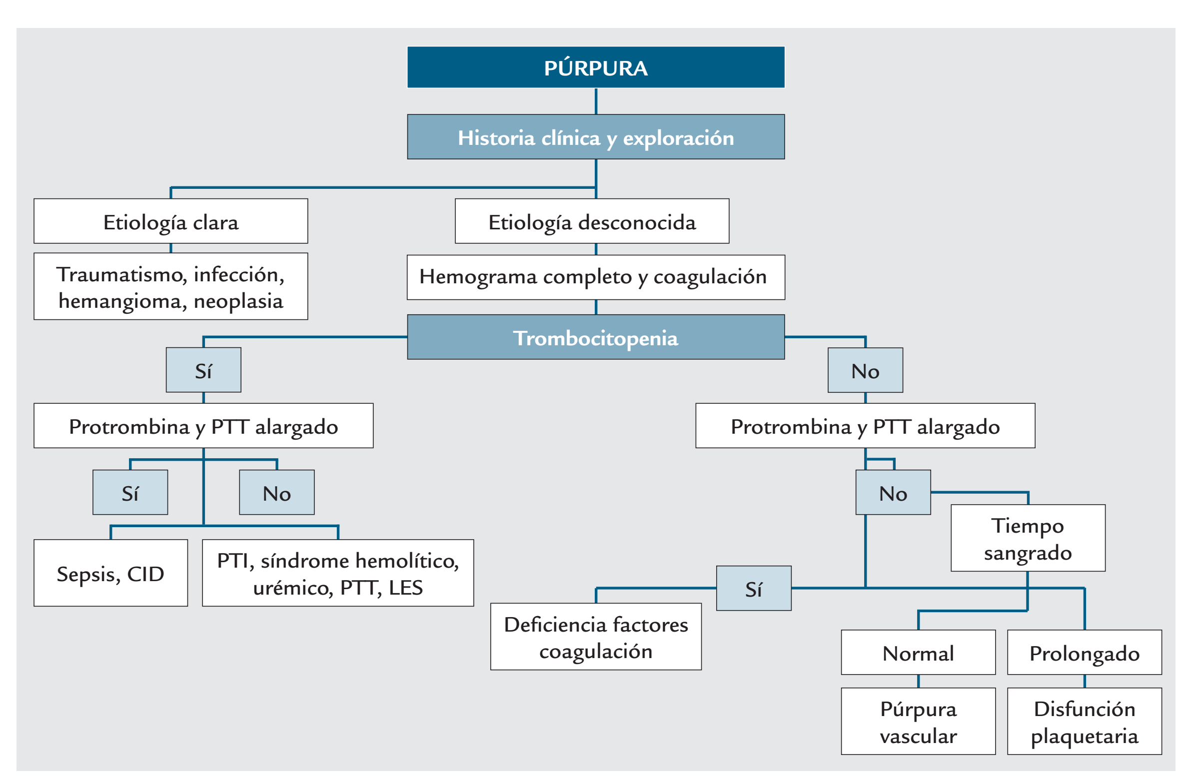


FIGURA 7.2 ■ Algoritmo diagnóstico de púrpura. CID: coagulación intravascular diseminada; LES: lupus eritematoso sistémico; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica o tiempo de tromboplastina.

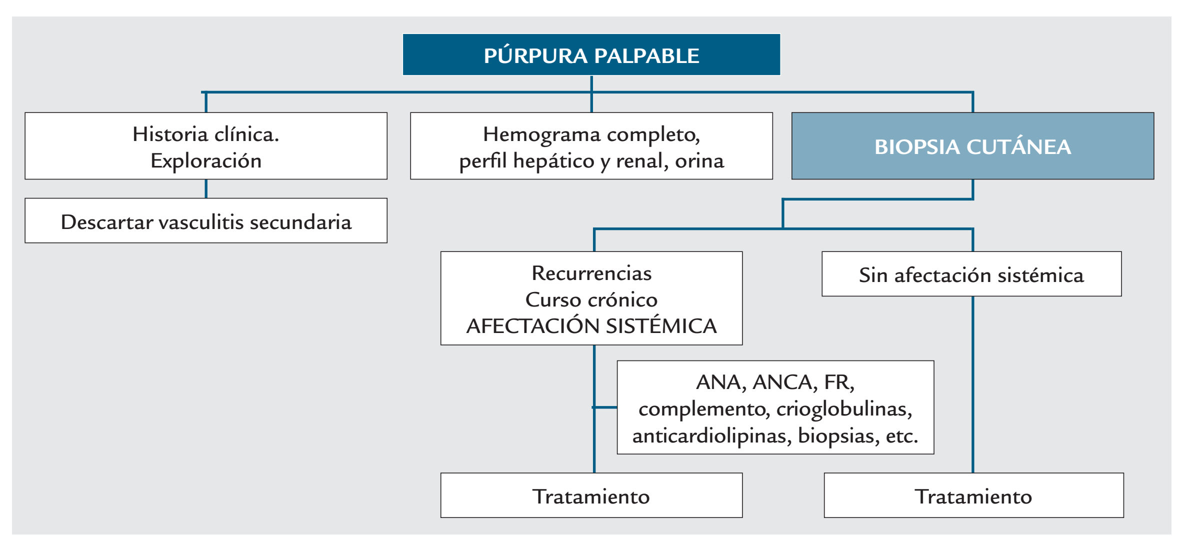


FIGURA 7.3 ■ Algoritmo de manejo de la púrpura palpable (vasculitis). ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo; FR: fenómeno de Raynaud o factor reumatoide.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON PÚRPURA

En primer lugar se debe tener en cuenta la posible implicación de procesos no vasculíticos. Hay que descartar enfermedades que pueden ser descartadas a través de la historia clínica y la exploración física, como la fragilidad capilar, la toma de corticoides, las infecciones asociadas, etc. También deberemos excluir la presencia de anomalías en la coagulación y en las plaquetas como causas de púrpura no palpable (fig. 7.2).

Cuando nos enfrentamos a una púrpura palpable debemos evaluar la presencia y/o extensión de una enfermedad sistémica coexistente. Este paso incluirá una historia clínica cuidadosa, determinando si se trata de una enfermedad aguda o crónica, buscar desencadenantes del cuadro como fármacos, infecciones previas y malignidad, identificando cualquier etiología tratable como fármacos e infección; el estudio se debe completar con un examen físico riguroso y con un estudio analítico completo.

Ante la presencia de vasculitis, la biopsia cutánea constituye el paso fundamental para realizar una aproximación diagnóstica adecuada. Con objeto de conseguir la máxima rentabilidad, la elección de la mejor muestra a biopsiar es crucial, esta se debe realizar en las lesiones más "inflamadas" (con un tiempo de evolución óptima de menos de 48 h), incluyendo subdermis, y debemos realizar un estudio histológico con las técnicas de tinción habituales y de inmunofluorescencia directa; en muchas ocasiones no conseguiremos un diagnóstico definitivo, pero nos puede permitir descartar la presencia de lesiones que no son vasculitis y orientar sobre los pasos que debemos seguir. Una vez que tenemos el diagnóstico histopatológico de la vasculitis debemos evaluar la extensión de la enfermedad, con el objetivo de descartar afectación sistémica; el primer paso sería obtener una historia clínica completa y una exploración física exhaustiva. Dentro de las pruebas iniciales se incluirían una determinación analítica rutinaria (hemograma, reactantes de fase aguda, función renal y hepática, sedimento urinario), un electrocardiograma y una radiografía de tórax.

En casos de recurrencia del cuadro, o cuando la afectación sistémica es probable, debemos intensificar nuestras investigaciones a la presencia de anticuerpos antinucleares, ANCA —anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo—, factor reumatoide, crioglobulinas, complemento sérico, anticuerpos antiestreptococo e incluso proteinograma e inmunoelectroforesis; en casos puntuales puede ser necesario realizar procedimientos diagnósticos adicionales para determinar la afectación de órganos concretos (biopsia renal, nervio y músculo, angiografías) (fig. 7.3).

BASES GENERALES DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la púrpura palpable dependerá fundamentalmente del tipo de vasculitis ante el que nos encontremos. En las formas con afectación exclusivamente cutánea, la enfermedad suele estar restringida, en la mayoría de los casos, a un episodio autolimitado de púrpura. En esta situación, el tratamiento debe ser conservador,

las medidas posturales y el reposo pueden ser suficientes para la resolución del cuadro; en algunos casos se precisan tratamientos sintomáticos para el alivio de síntomas locales, como el dolor o quemazón en las piernas. Si la enfermedad persiste, empeora o se hace más sintomática, se pueden utilizar esteroides a dosis bajas. También se utilizan otro tipo de fármacos, como colchicina, dapsona y pentoxifilina, pero los datos de eficacia de estos tratamientos son controvertidos.

Cuando aparecen lesiones cutáneas extensas, recurrentes, persistentes, vesículas, nódulos, úlceras, síntomas intratables o vasculitis con afectación sistémica, puede ser necesaria la iniciación de tratamiento esteroideo, combinado o no con agentes inmunosupresores, como metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, o biológicos, como rituximab, de acuerdo con la gravedad de la situación clínica.

En los casos de vasculitis secundaria a otros procesos, como infecciones o neoplasias, el tratamiento de la enfermedad causal suele resolver las manifestaciones cutáneas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Blanco Alonso R, Martínez-Taboada VM. Evaluación del paciente con púrpura. Tratado de Reumatología, vol. 1. Madrid, Ediciones Aran, 1998; 849-53.

Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. Am J Clin Dermatol 2008; 9(2): 71-92.

Kluger N, Francès C. Cutaneous vasculitis and their differential diagnosis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27 (Suppl 52): S124-38.

Pina T, Blanco R, González-Gay MA. Cutaneous vasculitis: A rheumatologist perspective. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13: 545-54.

Wysong A, Venkatesan P. An approach to the patient with retiform purpura. Dermatologic Therapy 2011; 24: 151-72.

8

UVEÍTIS

E. PATO COUR

CONTENIDO

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La patología inflamatoria ocular, sobre todo la uveítis, es una de las principales causas de pérdida de agudeza visual y de morbilidad ocular. Uveítis es un término genérico para denominar la inflamación de las estructuras intraoculares, y aunque en la mayoría de las ocasiones el proceso inflamatorio se inicia en el tracto uveal (la capa media del ojo), las estructuras adyacentes como retina, vítreo o papila se pueden ver afectadas.

Las uveítis, y las otras formas de inflamación ocular, deben entenderse como la expresión sintomática de diferentes enfermedades, tanto oftalmológicas como sistémicas, más que como una entidad aislada. Su etiología es muy variada y en un alto porcentaje de casos tienen un sustrato autoinmune (cuadro 8.1).

En los estudios epidemiológicos, la incidencia de la uveítis se estima en 52,4 casos por 100.000 habitantes/año y la prevalencia en el 0,1%. El pico máximo de incidencia es entre 20-44 años, con una incidencia más baja en edad pediátrica y más alta a partir de los 65 años.

La clasificación de las uveítis se basa en la localización anatómica del tracto uveal afectado (tabla 8.1). Se denominan uveítis anteriores cuando afectan al iris o a la porción anterior del cuerpo ciliar (iritis o iridociclitis); intermedias cuando afectan a la pars plana *(pars planitis);* posteriores cuando afectan a la coroides y, en ocasiones, por extensión a la retina (coroiditis, coriorretinitis, vasculitis retiniana), o panuveítis cuando afectan a la totalidad de la úvea. La localización anterior es la forma de presentación más frecuente (hasta un 60%), seguida de las panuveítis (20%), las uveítis posteriores (15%) y las uveítis intermedias (5%). Además hay otros datos clínicos que ayudan a clasificar las uveítis como el curso evolutivo, la lateralidad o datos morfológicos de la afectación uveal. En la tabla 8.1 se definen las principales características de las uveítis basadas en la normalización de la nomenclatura realizada por el grupo SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature). Con estas características y determinados datos morfológicos de la exploración se han de definido 12 patrones de afectación ocular que ayudan a delimitar el diagnóstico, al relacionarse con las distintas etiologías, y que se han considerado discriminativos.

Descartar cada una de las etiologías en cada caso es, además de una aproximación poco práctica, económicamente inviable en la práctica diaria. Esto supone un reto para el diagnóstico y el tratamiento de esta patología que justifica una consulta con un abordaje multidisciplinar. La consulta de inflamación ocular es un espacio asistencial compartido por oftalmólogos y reumatólogos o internistas, cuyo objetivo es unificar todos los cuidados asistenciales, diagnósticos y terapéuticos que puedan necesitar los pacientes con inflamación ocular para conseguir el mejor resultado en salud y prestarlos con el máximo nivel de calidad cientifico-técnica, comodidad para el paciente y con una adecuada relación coste/beneficio. Para llevar a cabo este trabajo se requieren oftalmólogos expertos en el área de la inflamación ocular y reumatólogos/internistas formados

CUADRO 8.1

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS UVEÍTIS

IDIOPÁTICAS

ENFERMEDADES AUTOINMUNES O AUTOINFLAMATORIAS

- Espondiloartropatías:
  - Espondilitis anquilosante
  - Síndrome de Reiter
  - Artritis psoriásica
- Enfermedad inflamatoria intestinal:
  - Enfermedad de Crohn
  - Colitis ulcerosa
- Vasculitis:
  - Enfermedad de Behçet
  - Enfermedad de Kawasaki
  - Otras vasculitis necrosantes
- Artritis crónica juvenil
- Policondritis recidivante
- Sarcoidosis
- Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis
- Síndrome de Sjögren
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Uveítis en relación con fármacos (sulfonamidas, rifabutina, etc.)

INFECCIONES

- Virales:
  - Virus de la inmunodeficiencia humana
  - Herpes simple
  - Herpes zóster
  - Citomegalovirus
- Bacterias, micobacterias y espiroquetas:
  - Tuberculosis
  - Lepra
  - Sífilis
  - Enfermedad de Lyme
  - Enfermedad de Whipple
- Parásitos:
  - Toxoplasma
  - Toxocara
  - Hongos
  - Candidiasis
  - Histoplasmosis

SÍNDROMES PRIMARIAMENTE OCULARES

- Uveítis anteriores oftalmológicas:
  - Ciclitis heterocrómica de Fuchs
  - Crisis glaucomatociclíticas
  - Uveítis facogénicas o facoanafilácticas
- *Pars planitis*
- Retinocoroidopatías oftalmológicas:
  - Coroidopatía en perdigonada
  - Epiteliopatía pigmentaria placoide aguda multifocal
  - Síndrome ocular de presunta histoplasmosis
  - Coroidopatía serpinginosa
  - Coroiditis multifocal con panuveítis
  - Coroidopatía interna punctata
- Necrosis retiniana aguda
- Oftalmía simpática

SÍNDROMES DE ENMASCARAMIENTO

- Neoplasias: linfoma, leucemia, retinoblastoma, metástasis
- Vasculopatías: enfermedad venooclusiva

en este campo y en el manejo de terapias antiinflamatorias e inmunosupresoras. El trabajo conjunto combina la experiencia de ambos especialistas y facilita el entendimiento, utilizando un lenguaje común y un abordaje coordinado del paciente.

Para definir bien todos los elementos que clasifican las uveítis y definen los patrones se requiere una perfecta comunicación entre el oftalmólogo y el especialista no oftalmólogo, ya que tras la exploración oftalmológica y una cuidadosa anamnesis se puede clasificar cualquier caso de uveítis en un determinado tipo de afectación que va a orientar el diagnóstico.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO: APROXIMACIÓN A MEDIDA

La inflamación ocular tiene 2 vertientes distintas, aunque complementarias: *a)* el paciente con patología sistémica conocida que presenta o puede presentar un problema ocular, y *b)* el paciente con patología oftalmológica en el que se pretende establecer el diagnóstico y, en su caso, el tratamiento de un proceso sistémico. En ocasiones será precisamente la sintomatología oftalmológica la que llevará al diagnóstico del cuadro sistémico que puede haber pasado desapercibido hasta este momento.

Se considera que la inflamación ocular no constituye en sí misma una entidad diagnóstica aislada, sino que suele ser la expresión de distintas enfermedades. La evaluación del paciente con uveítis, para descartar cada una de las etiologías en cada caso de uveítis, puede conllevar la realización de baterías de pruebas no orientadas en función de la afectación ocular, en muchas ocasiones inespecíficas, que en un buen número de casos solo contribuyen a generar confusión y/o retraso en el diagnóstico y en el tratamiento.

En las uveítis, cada enfermedad suele afectar al tracto uveal de una forma muy específica, tanto en la localización anatómica como en sus características morfológicas o curso evolutivo. Como ya se ha dicho antes, los patrones de afectación de las uveítis se relacionan con las diferentes etiologías, y una caracterización morfológica lo más perfecta posible permite limitar al máximo el diagnóstico diferencial y poder minimizar el número de exploraciones complementarias necesarias para alcanzar un diagnóstico etiológico. Esto constituye, en esencia, la base de la “aproximación a medida”. El diagnóstico diferencial de la uveítis es muy extenso y se incluyen tanto enfermedades propiamente oftalmológicas (o limitadas exclusivamente a las estructuras oculares) como enfermedades sistémicas (en su mayoría enfermedades au-

TABLA 8.1

Caracterización de las uveítis y patrones de afectación

Clasificación anatómica según grupo SUN	
Tipo de uveítis	**Zona anatómica**
Uveítis anterior	Cámara anterior: iritis, iridociclitis, ciclitis anterior
Uveítis intermedia	Vítreo: *pars planitis,* ciclitis posterior
Uveítis posterior	Coroides y retina: coroiditis, coriorretinitis, retinocoroiditis, retinitis, neurorretinitis
Panuveítis	Cámara anterior, vítreo y coroides y/o retina
Curso evolutivo según grupo SUN	
Curso	**Descripción**
Agudo	Inicio brusco y duración limitada
Recidivante	Nuevo episodio tras recuperación completa del previo con inactividad clínica durante más de 3 meses
Crónico	Inflamación más de 3 meses o nuevo episodio en menos de 3 meses tras las suspensión del tratamiento del episodio previo
Grado de inflamación en cámara anterior según grupo SUN	
Grado de actividad	**Descripción**
0	No inflamación
1+	Débil
2+	Moderada (iris y cristalino claros)
3+	Importante (iris y cristalino borrosos)
4+	Intensa (depósito de fibrina)
Grado de inflamación en vítreo (escala de Nussenblatt)	
Grado de actividad	**Descripción**
0	No hay inflamación
1+	Inflamación leve, se visualizan bien vasos retinianos y nervio óptico
2+	Se ven los vasos retinianos
3+	Se ve el nervio óptico pero los bordes se ven muy borrosos
4+	No se ve el nervio óptico
Patrones de presentación de las uveítis	
Uveítis anteriores	Aguda unilateral recidivante
	Aguda unilateral no recidivante
	Aguda bilateral
	Crónica
Uveítis posteriores	Coriorretinitis unilateral
	Coriorretinitis bilateral
	Vasculitis retiniana
Uveítis intermedias	
Panuveítis	Con coriorretinitis
	Con vasculitis retiniana
	Con desprendimiento exudativo
	Con vitritis

SUN: Standardization of Uveitis Nomenclature.

toinmunes); es importante intentar orientar, desde el inicio, las posibilidades diagnósticas e iniciar un tratamiento adecuado que evite complicaciones futuras. Uno de los motivos del interés de los reumatólogos en la uveítis es que un porcentaje relativamente alto de pacientes que presentan como síntoma inicial una uveítis termina diagnosticado de una patología sistémica. A modo de ejemplo, más del 50% de las espondiloartritis que se ven en estas consultas se diagnostican después del primer brote de uveítis.

Para realizar este proceso diagnóstico, en muchas unidades se sigue un algoritmo de aproximación al diagnóstico que se detalla a continuación.

PROTOCOLO DE ESTUDIO. ALGORITMOS

El protocolo de estudio y algoritmo de aproximación al diagnóstico (fig. 8.1) se basa en la historia clínica oftalmológica y general, la exploración ocular y los patrones de afectación oftalmológica. La mayoría de las pruebas complementarias solicitadas se hacen de forma dirigida según los datos obtenidos en anamnesis y exploración.

La anamnesis y exploración oftalmológicas, además de caracterizar el patrón, localizar y determinar la causa de la alteración de la agudeza visual (inflamación de polo anterior, catarata, edema macular, inflamación de polo posterior, etc.), permite establecer el diagnóstico de los síndromes primariamente oculares, en los que no suele ser necesario realizar otras pruebas y que rara vez llegan al reumatólogo salvo para consultas terapéuticas. La exploración oftalmológica sistemática (de ambos ojos) para la valoración de un cuadro de uveítis incluye los siguientes actos: *a)* anamnesis oftalmológica, *b)* determinación de la agudeza visual, *c)* exploración del polo anterior del ojo (iris, córnea y cámara anterior), *d)* toma de la presión intraocular, *e)* dilatación de la pupila y exploración del fondo del ojo (pars plana, coroides, humor vítreo y retina). Algunas de las técnicas oftalmológicas que se han hecho de uso rutinario e imprescindibles para una correcta evaluación del paciente con uveítis son: la tomografía de coherencia óptica (OCT) para evaluar el edema macular y la angiofluoresceingrafía (AFG) para valorar la vasculitis del fondo de ojo o el campo visual.

En los casos en que no hay diagnóstico oftalmológico por la exploración se debe realizar una anamnesis dirigida —en muchas ocasiones, la exploración física suele aportar poca información si no hay datos positivos en la historia clínica—, un hemograma, bioquímica y análisis de orina, así como radiografía de tórax y serología luética. Estas 2 últimas pruebas son necesarias en la rutina de los pacientes con uveítis porque tanto la sarcoidosis como la lúes pueden producir cualquier patrón de uveítis y acompañarse de una anamnesis negativa. El resto de las exploraciones complementarias (analíticas generales, pruebas inmunológicas, serologías, radiología, etc.) se solicitan de forma dirigida según la afectación ocular y la sospecha clínica.

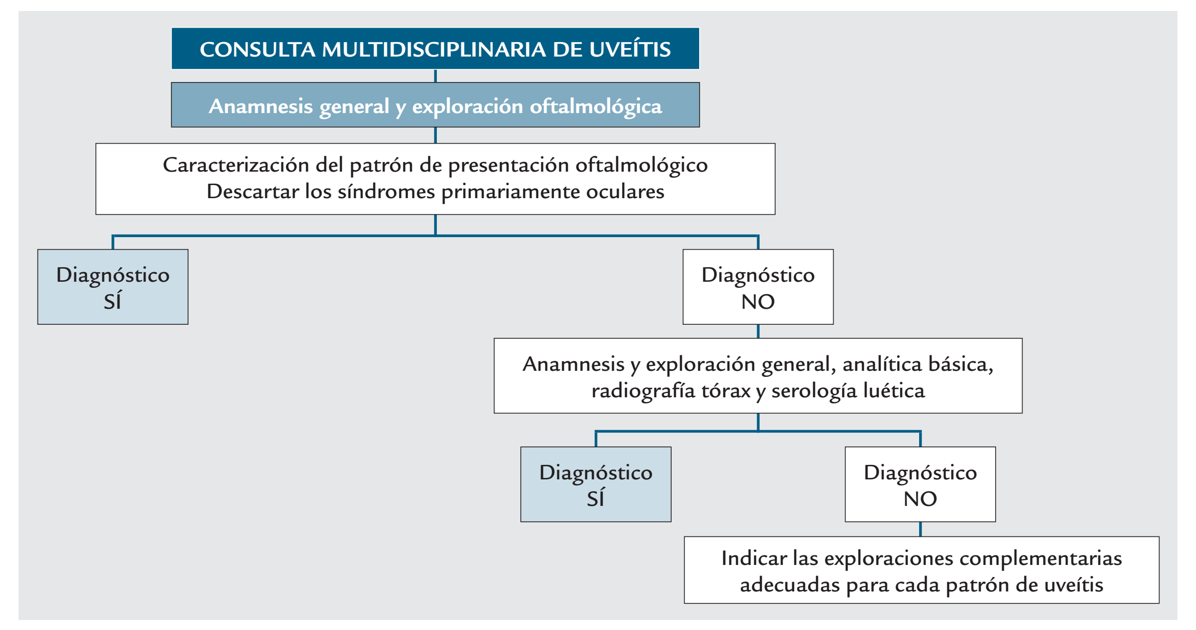


FIGURA 8.1 ■ Aproximación al diagnóstico etiológico del paciente con uveítis.

MANEJO CLÍNICO INICIAL

En la visita inicial del paciente con uveítis se debe determinar el patrón de afectación ocular, el grado de inflamación, obtener datos de la anamnesis que orienten el diagnóstico, pedir las pruebas complementarias pertinentes y pautar el tratamiento oftalmológico y sistémico que sea necesario.

Una vez realizada la aproximación diagnóstica como se ha comentado, el tratamiento también se debe realizar de forma multidisciplinar y es otro de los motivos principales para realizar una consulta conjunta. Muchos pacientes van a requerir únicamente un tratamiento tópico ocular con colirios oftálmicos o inyecciones perioculares, pero hay un subgrupo de pacientes que requieren tratamiento sistémico. Un porcentaje de pacientes con uveítis presenta un serio riesgo de desarrollar disminución permanente de agudeza visual o incluso ceguera completa si no se lleva a cabo un tratamiento adecuado, y hasta un 10% de los pacientes necesita el uso de corticoides e inmunosupresores sistémicos. Por otro lado, hay uveítis de origen infeccioso que se debe intentar descartar desde el inicio para poder utilizar corticoides e inmunosupresores sistémicos con seguridad, pudiendo requerir tratamiento con antibióticos por vía sistémica.

Desde la primera consulta es importante definir la afectación ocular y el grado de inflamación para decidir el tratamiento y la urgencia en iniciarlo, su retraso puede llevar a complicaciones oculares que impidan la recuperación de la agudeza visual.

El manejo terapéutico de la uveítis se puede dividir en 2 partes: uveítis anteriores y uveítis posteriores. Por lo general, las uveítis anteriores requieren tratamiento tópico mientras que las uveítis con afectación del polo posterior pueden requerir tratamiento sistémico. Las uveítis intermedias pueden ser tratadas con tratamiento tópico o inyecciones perioculares y, a veces, también requieren tratamiento sistémico.

La uveítis anterior es un proceso que, en general, tiene buen pronóstico con excelente respuesta al tratamiento tópico, que inicialmente debe ser intenso y agresivo con corticoides tópicos, midriáticos o ciclopléjicos, porque la uveítis anterior es una verdadera urgencia médica y no debe diferirse el tratamiento por la posibilidad de complicaciones si no se realiza correctamente. Los colirios midiátricos/ciclopléjicos en combinación con los corticoides previenen la formación de sinequias y disminuyen el dolor secundario al espasmo de la musculatura ciliar. El retraso y/o la administración de dosis bajas respecto a las óptimas pueden suponer un retraso en la recuperación del proceso y hacer que se considere erróneamente como uveítis resistente al tratamiento. Ante la mejoría de los síntomas oculares, el tratamiento tópico puede reducirse de forma progresiva. No se aconseja suspender el tratamiento en el curso del primer mes, porque las recidivas dentro de un mismo brote son frecuentes si la pauta de tratamiento es insuficiente. Ocasionalmente son necesarias las infiltraciones perioculares de corticoides "depot" para controlar algún proceso inflamatorio especialmente intenso. Hay un número reducido de pacientes que presentan un problema importante por las continuas recidivas de su uveítis anterior. Aunque el pronóstico de cada brote sea bueno, si estos son muy repetidos, la visión no es normal mientras dura el tratamiento con midriáticos o mientras persiste el problema inflamatorio. Además, los corticoides tópicos presentan también efectos secundarios. En estos casos se puede plantear un tratamiento "de fondo" con sulfasalazina o metotrexato, que han demostrado en pequeños estudios disminuir el número de recidivas en pacientes con uveítis anterior aguda recidivante idiopática, tanto asociada a HLA-B27 como a espondiloartropatías. De manera arbitraria se ha establecido que este tratamiento "de fondo" merecería la pena si el paciente tiene más de 3 brotes en 1 año.

Las uveítis posteriores e intermedias son cuadros más graves, con posibilidad de ceguera si no se tratan con premura. Generalmente, tras descartar una causa infecciosa o maligna, se inicia el tratamiento con corticoides sistémicos orales en dosis equivalentes a 1 mg/kg/día de prednisona, con reducción gradual al controlar el brote. Es importante señalar que el tratamiento puede ser prolongado, por lo que es imprescindible recordar que es obligado realizar estudios para valorar contacto con tuberculosis, una correcta prevención de osteoporosis y vigilancia de efectos secundarios. En determinadas ocasiones de urgencia de tratamiento, sobre todo en casos de desprendimiento exudativo de retina, se indican bolos de corticoides intravenosos en dosis de 500-1.000 mg/día durante 3 días. En casos refractarios, de intolerancia a dosis altas de corticoides o efectos secundarios importantes, se añaden los inmunosupresores con el fin de ahorrar corticoides y controlar la enfermedad. En la enfermedad de Behçet que comienza con vasculitis retiniana o en uveítis posteriores con criterios de gravedad desde el inicio, se recomienda pautar corticoides e inmunosupresores lo antes posible. El único inmunosupresor que tiene indicación para el tratamiento en la uveítis autoinmune en España, y que podríamos considerar de elección, es la ciclosporina A. La dosis habitual es de 5 mg/kg/día fraccionada en 2 dosis. Tras el control del proceso se comienza a bajar la dosis de corticoides y, posteriormente, se ajusta la de ciclosporina gradualmente hasta llegar a la mínima que controla el proceso. Hay otros inmunosupresores como azatioprina, metotrexato, micofenolato

mofetilo, tacrolimus, ciclofosfamida y clorambucil, que se utilizan habitualmente en esta patología con probada eficacia. Los corticoides, junto con los inmunosupresores, en monoterapia o en combinación, suelen controlar a la mayoría de los pacientes. No obstante hay un porcentaje de pacientes refractarios a los tratamientos señalados. En estos casos, los nuevos fármacos biológicos, en especial los tratamientos que bloquean el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) han demostrado eficacia en multitud de series publicadas. Los anti-TNF-α que ha demostrado eficacia en uveítis autoinmunes son los anticuerpos monoclonales —infliximab, adalimumab y golimumab—; etanercept no parece eficaz en el tratamiento de la uveítis posterior. Hay otros fármacos biológicos —tocilizumab, abatacept y rituximab— que también han comenzado a utilizarse en algunos pacientes refractarios a anti-TNF-α con buenos resultados. En general, estos tratamientos biológicos se administrarían a pacientes en los que hayan fracasado los corticoides y, al menos, 2 inmunosupresores. Aunque, hoy por hoy, aún no son una opción de primera elección, hay algunos expertos que proponen, en casos aislados de uveítis con criterios de gravedad y mal pronóstico, utilizar anti-TNF-α de inicio para controlar la inflamación lo antes posible y preservar la función y las estructuras oculares.

Como resumen, algunos puntos básicos para realizar un enfoque práctico de la evaluación del paciente que se presenta con una uveítis, desde el punto de vista del reumatólogo serían:

- Estar familiarizado con la terminología sobre inflamación ocular y mantener un estrecho contacto con un oftalmólogo especialista en este campo.
- Realizar una exploración oftalmológica sistemática desde la visita inicial para definir el patrón de presentación, valorar el grado de inflamación y orientar el diagnóstico.
- Solicitar las pruebas complementarias dirigidas por la historia clínica y el patrón oftalmológico.
- Pautar el tratamiento desde el inicio de forma conjunta según el tipo de afectación y el grado de inflamación, intentando descartar los cuadros infecciosos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, Vargas E et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. Arthritis Rheum 1997; 40: 358-70.

Benítez del Castillo JM, García-Sánchez J, Iradier MT, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. Eye 2000; 14: 340-3.

Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. Ophthalmology 2004; 111: 491-500.

Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005; 140: 509-16.

Muñoz Fernández S, García-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. Eye 2009; 23: 1130-3.

Pato E, Muñoz-Fernández S, Francisco F, Abad MA, Maese J, Ortiz A, et al; Uveitis Working Group from Spanish Society of Rheumatology. Systematic review on the effectiveness of immunosuppressants and biological therapies in the treatment of autoimmune posterior uveitis. Semin Arthritis Rheum 2011; 40: 314-23.

9 MONONEURITIS MÚLTIPLE

R. GARCÍA DE VICUÑA

CONTENIDO

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LA MONONEURITIS MÚLTIPLE Y CLASIFICACIÓN

Concepto y clasificación

El término mononeuritis múltiple (MM) hace alusión a una presentación clínica diferencial de déficits motores y sensitivos que se instauran de forma progresiva, simultánea o secuencialmente, en la distribución de al menos 2 nervios periféricos diferentes. Como refleja el cuadro 9.1, su clasificación obedece a diferentes mecanismos de lesión del nervio, que pueden presentarse en un grupo muy heterogéneo de enfermedades. Las causas más frecuentes obedecen a isquemia por afectación de los *vasa nervorum*, bien por vasculitis primaria (sistémica o localizada) o secundaria (infecciones, tumores), o por vasculopatía inflamatoria en la diabetes mellitus. En una minoría, el mecanismo es infiltrativo o compresivo, como en la lepra, la neurofibromatosis o en los infiltrados de la leucemia linfática crónica y otras neoplasias.

Como veremos más adelante, el estudio electrofisiológico será fundamental para distinguir entre una afectación axonal, la más frecuente y casi siempre isquémica, de la desmielinizante, en menos de un tercio de los casos, y que orientará hacia alteraciones genéticas (si hay una historia familiar) o hacia neuropatías multifocales motoras o sensitivomotoras y polirradiculoneuritis (cuadro 9.1). Merece una mención especial la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que las neuropatías más frecuentes son polineuropatías desmielinizantes, pero ocasionalmente puede presentar una MM con neuropatía axonal multifocal que afecta a nervios craneales o periféricos, y se corresponde con inflamación, vasculitis o inclusiones por citomegalovirus en la biopsia neural.

Dada la gran complejidad de las enfermedades causales y para el objetivo de este Capítulo, los contenidos de los diferentes epígrafes se focalizarán en la MM originada por las enfermedades autoinmunes o inflamatorias que nos ocupan.

Manifestaciones clínicas

La MM se presenta de forma aguda o subaguda (de horas a días) como una neuropatía periférica dolorosa, con afectación típicamente motora y sensitiva que, de forma asimétrica y asíncrona, afecta al menos a 2 territorios nerviosos separados (radial, ulnar, peroneal, etc.). Puede afectar de forma parcheada a múltiples áreas nerviosas de la anatomía, con distribución proximal o distal. A medida que la enfermedad avanza, la incorporación de nuevas ramas nerviosas dañadas la convierten en un síndrome menos multifocal y más simétrico, por lo que, en

CUADRO 9.1
CLASIFICACIÓN DE LAS MONONEURITIS MÚLTIPLES

ISQUÉMICAS
- Neuropatías vasculíticas (cuadro 9.2)
- Diabetes mellitus

MEDIADAS POR INMUNIDAD O INFLAMACIÓN
- Sarcoidosis
- Neuropatía desmielinizante multifocal sensitivomotora (síndrome de Lewis-Summer)
- Neuropatía multifocal motora, con o sin bloqueos de conducción
- Variantes multifocales del síndrome de Guillain Barré
- Plexopatía idiopática braquial o lumbosacra
- Neuropatía asociada a enfermedades eosinofílicas
- Neuropatía asociada a enteropatías (Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca)
- Enfermedad injerto contra huésped
- Paraneoplásicas (discrasia de células plasmáticas, pulmón, próstata, mama)
- Tiroiditis de Hashimoto

INFECCIOSAS
- Lepra
- Enfermedad de Lyme
- Virus (HIV, HTLV-1, VVZ, CMV)
- Bacterias, hongos y parásitos que afectan a nervios periféricos

INDUCIDAS POR FÁRMACOS
- Sulfonamidas, propiltiouracilo, hidralazina, D-penicilamina, allopurinol, fenitoína, isotretionina, metotrexato, inhibidores de leukotrienos
- Minociclina, quinolonas
- Antagonistas del TNF, factores estimuladores de colonias, interferones

GENÉTICAS
- Neuropatía hereditaria con predisposición a la parálisis por presión
- Hemofilia
- Otras: porfiria, otras enfermedades de depósito

MECÁNICAS
- Lesiones periféricas múltiples, atrapamientos multifocales no asociados a enfermedades genéticas
- Lesiones multifocales por compresión extrínseca (neurofibromatosis tipo 2)

SECUNDARIAS A MALIGNIDAD
- Infiltración directa
- Granulomatosis linfomatoide, linfoma intravascular
- Meningitis neoplásica
- Amiloidosis sistémica

MISCELÁNEA
- Síndrome de embolización múltiple por colesterol
- Mixoma auricular
- Púrpura trombocitopénica idiopática

CMV: citomegalovirus; HTLV-1: virus linfotrópico de células T humanas; TNF: factor de necrosis tumoral; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus varicela-zóster.
Modificada de Collins MP, Kiessel JT. Neuropathies with systemic vasculitis. En: Dyck PJ, Thomas PK, eds. Peripheral neuropathy, 4ª ed. Vol.2. Filadelfia: Elsevier-Saunders; 2005. p.2335-404.

estadios más avanzados, la afectación bilateral aditiva y confluente puede desembocar en una polineuropatía simétrica distal. Debido a los cambios evolutivos descritos, la historia clínica detallada es crucial para intentar clasificar la afectación nerviosa como MM en contraposición a otras neuropatías periféricas.

Uno de los síntomas cruciales es el dolor, con componente neuropático y profundo en las regiones de hipoestesia de la extremidad afectada, y puede venir acompañado de punzadas lancinantes, más severas durante el descanso nocturno. Otros síntomas incluyen hormigueo, adormecimiento, sensación disestésica o urente y debilidad brusca o incluso paresia de un miembro. Ocasionalmente puede presentarse sin dolor, en especial si la causa es una vasculitis. Suele comenzar de forma severa y unilateral en la región proximal de un miembro y se extiende distalmente, con instauración rápida de debilidad y atrofia muscular secundarias. Como la causa más frecuente de MM son las vasculitis y la longitud de los nervios influye en la frecuencia de afectación por la vasculitis, los más afectados son el ciático y el peroneal, seguidos por el cubital y el radial en el miembro superior. Es muy frecuente la presentación del paciente con “pie caído” o “mano caída” junto con déficits sensitivos en la distribución de uno o más nervios distales.

EXPLORACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Exploración neurológica

La exploración neurológica debe focalizarse en identificar la distribución de la debilidad muscular, la pérdida sensorial y los reflejos osteotendinosos (ROT), en el territorio de uno o varios nervios periféricos determinados. En cuanto a la afectación motora, la exploración diferencial entre el origen neuropático o miopático no es el objetivo de este Capítulo (véase Cap. 14), pero convie-

CUADRO 9.2
CAUSAS PRINCIPALES DE NEUROPATÍA POR VASCULITIS

VASCULITIS POR INFECCIÓN DIRECTA

- Bacteriana: estreptococo grupo A betahemolítico, endocarditis, enfermedad de Lyme
- Viral: VIH, CMV, HTLV-1, VVZ, parvovirus B19

VASCULITIS POR MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

- Vasculitis necrosantes sistémicas:
  - PAN clásica y asociada a VHB
  - Asociadas a ANCA: granulomatosis con poliangeítis (Wegener), granulomatosis alérgica con poliangeítis (Churg-Strauss), PAM
  - Asociadas a conectivopatías (AR, LES, síndrome de Sjögren, EMCT, esclerosis sistémica, policondritis recidivante)
  - Crioglobulinemias (incluida mixta asociada a VHC[a])
  - Neoplasias
- Vasculitis por hipersensibilidad:
  - Púrpura de Schönlein-Henoch
  - Inducidas por fármacos
  - Asociadas a VIH y HTLV-1[b]
  - Neoplasias (linfomas, carcinoma de pulmón, próstata)
  - Radiculoplexopatía lumbosacra asociada a DM e idiopática
- Arteritis de células gigantes
- Enfermedad de Behçet
- Vasculitis no sistémicas (restringidas a nervios periféricos)

[a]Puede haber patrones de lesión inflamatoria perivascular sin vasculitis necrosante. [b]Pueden producir vasculitis necrosante.
ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; AR: artritis reumatoide; CMV: citomegalovirus; DM: diabetes mellitus; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; LES: lupus eritematoso sistémico; HTLV-1: virus linfotrópico de células T humanas; PAM: poliarteritis microscópica; PAN: poliarteritis nodosa; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus varicela-zoster

ne recordar que las fasciculaciones, la debilidad franca o incluso la parálisis y la atrofia musculares de rápida instauración nos orientan a una afectación neuropática motora grave. La ausencia de ROT también sugiere una lesión neuropática que afecta a fibras motoras y sensitivas.

El cuadro puede comenzar con hipoestesia en un territorio nervioso único, demostrativo de neuropatía por atrapamiento, pero la aparición de hipoestesia/disestesia parcheadas, en territorios de nervios en diferentes extremidades, sugiere con fuerza la presencia de MM. La afectación sensitiva predominante con hipoestesia simétrica “en guante y calcetín” es característica de las polineuropatías axonales, pero como ya hemos apuntado, algunos pacientes pueden presentarse con cuadros evolucionados, en los que las lesiones aditivas conducen a una afectación más simétrica y distal. Cuando, en fases precoces, el dolor, la debilidad o la alteración sensitiva afecten predominantemente a una extremidad, habrá que determinar si la lesión tiene la distribución de una raíz nerviosa (dermatoma), de la región correspondiente a un plexo nervioso o del territorio de un nervio periférico. Esta identificación requiere un amplio conocimiento de la anatomía y la exploración puede complicarse cuando lesiones múltiples coinciden en un miembro, por lo que es aconsejable recabar la opinión de un neurólogo para orientar el diagnóstico diferencial con otros cuadros neurológicos. No obstante, el estudio electrofisiológico será fundamental para diferenciar la MM de otros cuadros como polineuropatías, polirradiculoneuritis, plexitis y la coincidencia de neuropatías por atrapamiento y radiculopatías.

Estudio electrofisiológico

Es uno de los pilares para el diagnóstico y su rentabilidad aumenta si se aporta la información clínica detallada. Cuando solicitemos el electromiograma (EMG) y el estudio de conducción nerviosa, debemos indicar los miembros afectados y el territorio nervioso que se sospecha lesionado, así como especificar la sospecha de MM y los datos clínicos de una posible enfermedad sistémica de base. Los hallazgos típicos son disminución de la amplitud o ausencia de potenciales de acción muscular compuestos en el nervio explorado y de los potenciales de acción nerviosa sensitiva. Su sensibilidad diagnóstica es alta si es capaz de detectar asimetrías en los potenciales de acción motora o sensitiva de los nervios afectados respecto a los contralaterales, estén afectados o no. Como ya apuntamos previamente, el estudio electrofisiológico (EEF), mediante los estudios de velocidad de

conducción, puede diferenciar entre afectación axonal y desmielinizante, un dato de interés para orientar la enfermedad causal. En este sentido, los hallazgos típicos en una vasculitis primaria o secundaria son los de una neuropatía axonal, activa, asimétrica o multifocal, con predominio distal y afectación sensitivomotora. El EEF puede diferenciar la MM causada por una vasculits, una infección o una neoplasia, de las neuropatías desmielinizantes por atrapamiento múltiple, de la neuropatía multifocal motora desmielinizante o de un síndrome de Guillain-Barré. Por último, el EMG puede ayudar a seleccionar también el nervio o músculo a biopsiar cuando planteemos la necesidad de una biopsia diagnóstica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: CLAVES PARA PENSAR EN PATOLOGÍA REUMATOLÓGICA

La MM es un síndrome clínico poco frecuente y su incidencia y prevalencia no son bien conocidas, pero sí sabemos que la etiología más frecuente es el grupo de neuropatías conocidas como vasculíticas (cuadro 9.2). Según datos de múltiples revisiones y series publicadas, las vasculitis sistémicas son la causa más frecuente tras la vasculitis confinada a nervios periféricos (cuadro 9.2) y se han descrito en:

- Un 65% de pacientes con neuropatía por vasculitis no sistémica.
- Hasta un 60% de pacientes con panarteritis nodosa (PAN).
- Un 25% de pacientes con Churg-Strauss o panarteritis microscópica (PAM).
- Un 13% de pacientes con granulomatosis con poliangeítis (Wegener).
- Un 8% de pacientes con Sjögren.
- Un 1% de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y un 9% de los LES con evidencia de vasculitis.
- Un 8% de pacientes no tratados derivados para tratamiento de hepatitis C.
- De un 40 a un 50% de pacientes con vasculitis reumatoide.
- Un 17% de pacientes con neurosarcoidosis (< 1% de todos los pacientes con sarcoidosis).
- Una pequeña proporción de pacientes con arteritis de células gigantes y púrpura de Schönlein-Henoch.

Usualmente, la MM suele aparecer en estadios precoces, a menudo cuando la enfermedad causal no está diagnosticada. Por este motivo, una vez identificada la MM, la orientación diagnóstica de la enfermedad causal descansará en la búsqueda de signos, síntomas o exploraciones complementarias que orienten a una vasculitis, más frecuentemente primaria, pero sin olvidar las asociadas a otras enfermedades autoinmunes, sarcoidosis, infecciones o neoplasias. De forma inversa, cuando en una enfermedad autoinmune o inflamatoria ya diagnosticada se presente un cuadro compatible con MM deberemos pensar en una vasculitis asociada. Aunque la presencia de síntomas sistémicos es la norma en las vasculitis sistémicas, no debemos olvidar que casi un 20% de las vasculitis puramente neuropáticas se acompañan de pérdida ponderal y hasta un 5% de fiebre. Los síntomas generales y la hipertensión pueden ser la única manifestación de una PAN pero, junto a las constantes vitales, la exploración física debe buscar alteraciones en piel, ojos, boca, nariz, faringe, pulmón, abdomen, genitales, articulaciones, músculos y nervios. Asimismo debemos descartar adeno y visceromegalias, junto a posibles aumentos de glándulas salivales.

Algunos síndromes clínicos son altamente demostrativos de vasculitis sistémica, sobre todo si aparecen de forma simultánea o aditiva los siguientes cuadros: púrpura, fiebre, pérdida ponderal, artralgias/itis y mialgias, úlceras cutáneas y mucosas, sinusitis, asma, insuficiencia renal rápidamente progresiva, hemorragia pulmonar, disnea con infiltrados pulmonares difusos o nodulares, cuadros abdominales agudos con o sin hemorragia digestiva, hipertensión arterial reciente o de difícil control o eosinofilia periférica marcada. Otros síntomas serán derivados de enfermedades autoinmunes o inflamatorias posiblemente asociadas: exantema malar, hipertensión maligna, síndrome nefrótico, citopenias marcadas, coagulopatías, etc.

La investigación de laboratorio debe incluir reactantes de fase aguda, generalmente elevados, junto a recuentos de células sanguíneas, glucemia, función renal y hepática, sistemático y sedimento de orina, proteinograma e inmunoelectroforesis, coagulación, serologías (virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, VIH), crioglobulinas y complemento, anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anti-ENA y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). En función del cuadro clínico puede ser útil el factor reumatoide y otros autoanticuerpos, como anti-scl70 o anticentrómero, y la determinación de anticuerpos anti-Hu será útil si sospechamos un origen paraneoplásico o carcinoma pulmonar de células pequeñas. Otras exploraciones complementarias, como examen del líquido cefalorraquídeo o serologías como *Borrelia,* dependerán de sospechas más específicas. La realización de técnicas de imagen (tomografía computarizada [TC]

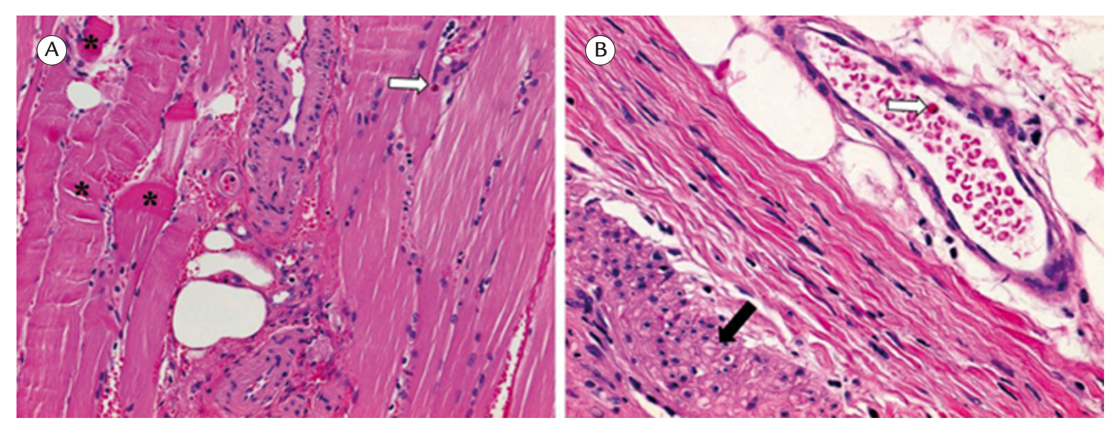


FIGURA 9.1 ■ Biopsia de músculo (A) y nervio sural (B) en un paciente con mononeuritis múltiple y granulomatosis alérgica con poliangeítis (tinción hematoxilina-eosina). A) Infiltrados linfoplasmocitarios perifasciculares y en pequeñas arterias musculares sin evidencia de necrosis fibrinoide. Se aprecia un eosinófilo en la pared de un pequeño vaso (flecha blanca). Necrosis franca de fibras musculares (asteriscos). B) Un infiltrado linfoplasmocitario afecta a la pared de un pequeño vaso en el epineuro del nervio con compromiso de la luz vascular (flecha negra). Eosinófilo en la luz vascular de otro vaso con mucha menor afectación (flecha blanca).

torácica, abdominal, angiorresonancia o angiografía, PET-TC [TC por emisión de positrones]) puede venir guiada por el cuadro clínico y sospechas concretas como la PAN, Churg-Strauss, Wegener, PAM o sarcoidosis, o contribuir a la búsqueda de una neoplasia oculta.

Puede haber ocasiones en las que la MM asociada a las situaciones típicas descritas junto a determinaciones analíticas, como por ejemplo ANCA o crioglobulinas, sean suficientes para hacer el diagnóstico, pero en otras ocasiones debemos recurrir a la biopsia como patrón oro para el diagnóstico de entidades concretas. La biopsia cutánea o de mucosa nasal puede ser muy accesible para diagnosticar vasculits, pero en otras ocasiones deberemos recurrir a la biopsia de músculo y nervio. Aunque el nervio sural y gemelo interno son las áreas más biopsiadas, por su fácil abordaje y frecuencia de afectación (fig. 9.1), el EMG puede orientarnos sobre la región anatómica más adecuada. Las arterias de mediano calibre están restringidas al epineuro y perineuro, por lo que los hallazgos anatomopatológicos típicos de vasculitis necrosante los encontraremos en vasos del epineuro más que entre fascículos nerviosos individuales; la biopsia debe incluir el nervio en todo su grosor. Con cierta frecuencia podemos encontrar infiltrados peri o intravasculares sin cambios necrosantes, pero otros hallazgos pueden confirmar el origen angiopático de la neuropatía: *a)* degeneración walleriana y pérdida de fibras, sobre todo si es centrofascicular; *b)* necrosis sectorial del perineuro, y *c)* formación de nuevos vasos en el epineuro o perineuro. Es reseñable que la biopsia de músculo puede aportar el diagnóstico en casi el 40% de los casos, por lo que el abordaje conjunto de músculo y nervio es lo más recomendable.

Otras biopsias deberán ir dirigidas al órgano diana. La biopsia de médula ósea puede ser imperativa en neoplasias hematológicas, sarcoidosis o parasitosis. Tampoco debemos olvidar que un 9% de las neuropatías paraneoplásicas se manifiestan como MM, especialmente las discrasias de células plasmáticas y algunos carcinomas como el pulmonar de células pequeñas, próstata o mama.

MENSAJE CLAVE

Entre los desafíos clínicos en las enfermedades autoinmunes, pocas manifestaciones tienen un valor tan concluyente como síntoma guía para orientar el diagnóstico de una vasculitis como la MM. Tal vez quien mejor ha ilustrado esta situación es J.H. Stone, un reconocido experto en estas patologías, cuando acuñó una de sus famosas "perlas": "La aparición de mononeuritis múltiple en ausencia de diabetes mellitus o de lesiones compresivas múltiples prueban fuertemente la presencia de vasculitis". En gran parte de los casos, la MM puede ser la primera manifestación. Por lo tanto, su reconocimiento clínico temprano, basado en la historia clínica y el EEF, es fundamental para reducir el espectro diagnóstico y permitir la intervención precoz en enfermedades potencialmente fatales.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Burns TM, Schaublin GA, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. Neurol Clin 2007; 25: 89-113.

Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, Grasselli C, Manganelli P, Buzio C, et al. Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2007; 78: 1119-23.

Griffin JW. Vasculitis neuropathies. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27(4): 751-60.

Hughes R. Investigation of peripheral neuropathy. BMJ 2010; 341: c6100.

Pagnoux C, Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. Curr Opin Rheumatol 2005; 17: 41.

Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. Curr Opin Neurol 2005; 18: 598-603.

10

ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR

G. JULIÁ-SERDÁ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) abarca un amplio espectro de entidades clínicas que son ocasionadas por diversas causas, algunas de ellas conocidas (sustancias inorgánicas u orgánicas inhaladas del medio ambiente, gérmenes, fármacos, radioterapia) y otras en las que se desconoce el agente causante. Sin embargo, algunas características histológicas, radiológicas y de función respiratoria permiten agruparlas bajo el epígrafe común de EPID. Desde la vertiente histológica, estas enfermedades afectan principalmente al intersticio pulmonar que incluye el epitelio alveolar y el endotelio vascular, y a la vía aérea periférica, desde el bronquíolo terminal al bronquíolo respiratorio. La radiología, en especial la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax, es de gran ayuda en el estudio de estas entidades; es característica la presencia de infiltrados difusos, en ocasiones reticulados (que sugieren inflamación intersticial), que afectan a ambos pulmones. Hay otros patrones radiológicos más específicos (panal de abeja, nódulos, adenopatías mediastínicas) que nos orientan hacia determinadas enfermedades intersticiales. Las pruebas de función respiratoria suelen mostrar un patrón restrictivo caracterizado por una disminución de los volúmenes pulmonares (capacidad pulmonar total, capacidad vital, capacidad residual funcional y volumen residual). Asimismo, la difusión de CO, que es un reflejo de la integridad de la membrana alveolocapilar, suele estar disminuida. Con menos frecuencia, la función pulmonar muestra un patrón obstructivo o incluso un patrón mixto (combinación de obstrucción y restricción). Los síntomas clínicos suelen ser inespecíficos, la disnea de esfuerzo y la tos son los más frecuentes. En la exploración física, la existencia de crepitantes inspiratorios es típica de muchas de estas enfermedades. El abordaje diagnóstico se basa principalmente en la realización de una detallada historia clínica y una exploración física completa. En el proceso diagnóstico, junto a la TACAR y a los tests de función pulmonar, los datos analíticos son útiles, especialmente en las EPID con base autoinmune. En ocasiones hará falta obtener muestras histológicas; la biopsia transbronquial mediante fibrobroncospia permite la obtención de muestras de tejidos y es especialmente útil en las EPID que forman granulomas. Asimismo, durante la práctica de la fibrobroncoscopia, es conveniente recoger una muestra de las células en alvéolos y bronquíolos mediante la técni-

ca del lavado bronquioloalveolar (BAL). La celularidad del BAL es de ayuda en el diagnóstico y en ocasiones tiene valor pronóstico y, además, puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento. Finalmente, la biopsia pulmonar (normalmente vía videotoracoscopia) se reserva para los casos de EPID en los que las muestras histológicas son indispensables para el diagnóstico.

LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA EN LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

La participación del sistema respiratorio en las enfermedades del tejido conectivo es frecuente y afecta a cualquiera de sus estructuras (vía aérea, vasos, parénquima, pleura, caja torácica y músculos de la respiración). En el conjunto general de la EPID, aproximadamente el 25% se relaciona con entidades reumatológicas. Además, la EPID es una de las manifestaciones que con mayor frecuencia se observa en las enfermedades del tejido conectivo, aunque esto último dependerá de la entidad que consideremos. Por ejemplo, en la esclerosis sistémica (ES) hasta un 60% de los pacientes puede presentar afectación intersticial, mientras que en la espondilitis anquilopoyética es una manifestación infrecuente.

Manifestaciones clínicas de enfermedad pulmonar intersticial difusa en las enfermedades del tejido conectivo

La disnea de esfuerzo progresiva y la tos son los síntomas más frecuentes, comunes a otras enfermedades intersticiales. Generalmente, los síntomas articulares o de otras partes del organismo anteceden a los de la EPID, aunque de forma infrecuente, como por ejemplo en algunos casos de artritis reumatoide (AR), la disnea secundaria a la enfermedad intersticial puede ser el síntoma inicial del cuadro clínico. En ocasiones, la afectación intersticial cursa de forma asintomática y su diagnóstico se debe al hallazgo de alteraciones en la radiografía de tórax o en la TACAR.

La exploración física puede mostrar crepitantes tipo "velcro" en las bases pulmonares; en las fases avanzadas de la enfermedad, cuando existe fibrosis pulmonar, podemos observar acropaquia en manos y pies. Especialmente en los casos de EPID en que la asociación con una entidad del tejido conectivo no sea explícita, es importante buscar signos indicativos de enfermedad reumatológica en otras partes del organismo (fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, erupciones cutáneas, sinovitis, deformidades articulares, etc.).

Pruebas de función respiratoria

Los tests de función respiratoria muestran, por lo general, una disminución de los volúmenes pulmonares (restricción) y de la difusión de CO. La espirometría simple es la primera prueba que nos orienta hacia una posible restricción aunque, para confirmarla, es siempre aconsejable la medición de los volúmenes pulmonares mediante pletismografía corporal o la técnica de dilución de gases (menos utilizada). La disminución de la capacidad pulmonar total es la variable que nos permite diagnosticar restricción y clasificar su gravedad. La reducción de la difusión de CO refleja una alteración en la transferencia de gases en la membrana alveolocapilar. Es también frecuente observar cierto grado de hipoxemia en estadios no muy evolucionados de la EPID; sin embargo, la presencia de hipercapnia supone generalmente una fase avanzada de la enfermedad. Las pruebas de ejercicio que evalúan la saturación de la hemoglobina (y, en ocasiones, la presión parcial de oxígeno) pueden ser útiles para poner de manifiesto alteraciones intersticiales no visibles en la radiología de tórax. Por la sencillez de su realización, el test de la marcha de los 6 min es de gran utilidad para evaluar la capacidad de estos pacientes en el ejercicio, la evolución en el tiempo de la EPID y la respuesta al tratamiento.

Serología

En el proceso diagnóstico general de las EPID es importante el estudio de la autoinmunidad, pues es útil para orientarnos hacia enfermedades del ámbito reumatológico. Así, la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), de factor reumatoide (FR) y anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado está justificada en el proceso diagnóstico de una EPID. La determinación de anticuerpos y marcadores más específicos, como anticuerpos antisintetasa (p. ej., Jo-1), creatincinasa y aldolasa, anticuerpos de la enfermedad de Sjögren (Ro, La) y de la ES (Scl-70, PM-1) solo debe realizarse en casos seleccionados. La positividad de los ANA se presenta en la mayoría de pacientes con EPID asociada a enfermedad reumatológica, oscilando entre el 30% de los pacientes con AR y el 95% en aquellos con lupus eritematoso sistémico (LES) o ES. La presencia de ANA no significa que la causa de la EPID sea una entidad reumatológica, pues en la fibrosis pulmonar idiopática entre el 15 y el 35% de los casos presenta elevación de estos anticuerpos. De forma parecida, el FR también puede encontrarse aumentado en determinadas formas de EPID no asociadas a enfermedad reumatológica, en un porcentaje que oscila entre el 13 y el 50% de los pacientes. En los pacientes con sospecha de fibrosis pulmonar idiopática y elevación de ANA o FR se debe investigar la presencia de signos y síntomas relacionados con enfermedad del colágeno

(fenómeno de Raynaud, artritis, lesiones cutáneas) y, si es necesario, realizar pruebas serológicas más específicas.

Técnicas de imagen

La primera sospecha de enfermedad intersticial se suele establecer gracias a la radiología simple de tórax. La presencia de afectación intersticial se caracteriza por un patrón reticular que afecta principalmente a las bases de ambos pulmones; en ocasiones se pueden observar nódulos e imágenes quísticas. En un porcentaje bajo de casos, la radiología de tórax puede ser normal. La TACAR de tórax es la técnica de imagen que mayor sensibilidad tiene para el estudio de la EPID. Los diferentes patrones radiológicos traducen las alteraciones histológicas ocasionadas por las diferentes entidades (tabla 10.1). Es frecuente el hallazgo del patrón "vidrio deslustrado" (áreas de parénquima pulmonar aumentadas de densidad), aunque es poco específico y traduce la existencia de ocupación de los alvéolos por células inflamatorias, engrosamiento del intersticio y/o aumento del contenido de sangre en los capilares pulmonares. También es habitual observar un patrón reticular, que refleja el engrosamiento de los septos intra e interlobulillares y principalmente suele afectar a los lóbulos inferiores, y suele estar en relación con fibrosis. El patrón en mosaico se caracteriza por áreas del pulmón con aumento de densidad que contrastan con otras adyacentes de menor densidad; es consecuencia de la afectación de la vía aérea periférica (p. ej., bronquiolitis obliterante en la AR) y es secundario a atrapamiento aéreo; para poner de manifiesto este signo son útiles los cortes del TACAR realizados durante la espiración. Además de observarse en la afectación de la vía aérea periférica, el patrón en mosaico puede verse en casos de afectación vascular, como sucede en la ES. El patrón en panal de abeja (AR, ES) se caracteriza por la presencia de engrosamiento de los septos, bronquiectasias de tracción y quistes de predominio basal, subpleural y periférico. En ocasiones se aprecian condensaciones varias asociadas al patrón de vidrio deslustrado, bilaterales, de predomino periférico y peribronquial, que pueden corresponder a focos de neumonía organizada (AR, poli-dermatomiositis).

Patrones histológicos en la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a enfermedad reumatológica

La afectación intersticial pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo se corresponde con diferentes patrones histológicos (tabla 10.1) que pueden presentarse de forma exclusiva, aunque en ocasiones podemos observar más de uno de ellos en la misma muestra de tejido. Los principales son la neumonía intersticial usual (NIU), la neumonía intersticial no específica (NINE), la neumonía intersticial linfocítica (NIL) y la neumonía organizada (NO). La NIU consiste en un infiltrado heterogéneo de células mononucleares y fibroblastos en el intersticio del pulmón. A medida que va progresando, el colágeno sintetizado por los fibroblastos ocasiona una fibrosis del tejido con destrucción de la arquitectura pulmonar y aparición de quistes de 2 a 3 mm, que constituyen el patrón en panal de abeja. Esta afectación histológica comporta un mal pronóstico y es más frecuente de la AR, aunque también puede observarse en el LES, la ES o la polidermatomiositis. La NINE se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario y depósito de colágeno en el intersticio. Hay 2 tipos de NINE: celular y fibrótico.

TABLA 10.1

Patrones histológicos y radiológicos (tomografía computarizada de alta resolución de tórax) observados en las enfermedades reumatológicas

Patrón histológico	Patrón radiológico	Enfermedad reumatológica
Neumonía intersticial usual	Panal de abeja, bronquiectasias de tracción, engrosamiento de septos interlobulillares	Artritis reumatoide, esclerosis sistémica, LES
Neumonía intersticial no específica	Vidrio deslustrado, engrosamiento de septos interlobulillares, bronquiectasias de tracción	Esclerosis sistémica, artritis reumatoide, polimiositis-dermatomiositis
Neumonía organizada	Infiltrados periféricos	Artritis reumatoide, polimiositis-dermatomiositis
Neumonía intersticial linfocítica	Vidrio deslustrado, nódulos centrololubulillares, engrosamiento de septos interlobulillares, quistes	Síndrome de Sjögren
Bronquiolitis obliterante	Patrón en mosaico	Artritis reumatoide
Daño alveolar difuso	Vidrio deslustrado, infiltrados alveolares	LES, polimiositis-dermatomiositis
Hemorragia alveolar	Infiltrados alveolares	LES, polimiositis-dermatomiositis

LES: lupus eritematoso sistémico.

En el primero predomina el infiltrado mononuclear y en el segundo el depósito de colágeno. El pronóstico de la NINE es mejor que el de la NIU (especialmente la forma celular), pues responde al tratamiento con esteroides y se presenta en la AR, la polimiositis-dermatomiositis y la ES. La NIL es la afectación característica del síndrome de Sjögren primario, aunque con menor frecuencia puede observarse en el síndrome de Sjögren secundario y la AR. Se caracteriza por un infiltrado intersticial de linfocitos maduros que tienden a formar centros germinales en el mismo intersticio y muestran una distribución angiocéntrica. La NO se caracteriza por la existencia de una proliferación fibroblástica en los alvéolos y conductos alveolares, con formación de pólipos a estos niveles y por un infiltrado linfoplasmocitario del intersticio. Aunque puede observarse en cualquier enfermedad reumatológica, la AR y la polimiositis-dermatomiositis son las entidades que con mayor frecuencia la presentan. En general, la NO se asocia a un buen pronóstico y responde bien al tratamiento con esteroides.

Fibrobroncoscopia: lavado bronquioloalveolar y biopsia transbronquial

La fibrobroncoscopia es una técnica que con frecuencia se realiza en la EPID asociada a enfermedad del colágeno, pues nos permite recoger muestras de citología (BAL) y de biopsia transbronquial. El BAL se realiza mediante la instilación de suero salino a través del fibrobroncoscopio, que se ha enclavado en un bronquio subsegmentario, y su posterior aspiración. El BAL puede orientarnos hacia un determinado tipo histológico de afectación intersticial (tabla 10.2). También es útil en el aislamiento de gérmenes en los casos de complicaciones infecciosas, en el diagnóstico de hemorragia alveolar o de la eosinofilia pulmonar que puede observarse en reacciones a fármacos utilizados en las enfermedades reumatológicas. Los neutrófilos son las células del BAL que con mayor frecuencia se encuentran aumentadas en la EPID secundaria a enfermedad del tejido conectivo. Hay estudios que demuestran una débil correlación entre las células presentes en el BAL y la función pulmonar en algunas entidades reumatológicas (p. ej., ES); sin embargo, la citología del BAL no parece ser útil en el diagnóstico de certeza, ni se relaciona con el pronóstico ni con la respuesta al tratamiento de estas enfermedades. Diversos marcadores presentes en el BAL han sido analizados como posibles factores pronósticos, pero estos estudios se han realizado en series pequeñas que no han podido ser verificadas cuando se ha utilizado una muestra mayor. En resumen, el BAL es una técnica útil para caracterizar el perfil celular de la EPID asociada a enfermedad reumatológica, aunque no está indicado su uso de forma rutinaria. Posiblemente, su papel principal se encuentre en el diagnóstico de los procesos que pueden complicar a la EPID (infecciones, toxicidad por fármacos, hemorragia alveolar).

TABLA 10.2

Características citológicas del lavado bronquioloalveolar en la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a diferentes entidades reumatológicas

Enfermedad tejido conectivo	Células BAL
LES	Neutrófilos, linfocitos
Artritis reumatoide	Neutrófilos, linfocitos
Esclerosis sistémica	Neutrófilos, eosinófilos
Síndrome de Sjögren	Neutrófilos, linfocitos (CD8)
Miopatías inflamatorias idiopáticas	Neutrófilos
Enfermedad mixta del tejido conectivo	Neutrófilos

BAL: lavado bronquioloalveolar; LES: lupus eritematoso sistémico.

En el proceso diagnóstico de la EPID, la biopsia transbronquial no es, por lo general, de utilidad. Las muestras que proporciona son pequeñas y no permiten diagnosticar los patrones histológicos observados en la EPID asociada a enfermedad reumatológica. Sin embargo puede ayudar a establecer el diagnóstico diferencial, pues la rentabilidad para determinar la presencia de enfermedad granulomatosa o infiltrados por eosinófilos es buena.

Biopsia pulmonar

La clínica, la exploración, la función pulmonar, las técnicas de imagen y, en ocasiones, el BAL, son las herramientas que nos permiten generalmente realizar el diagnóstico de la EPID. La biopsia pulmonar rara vez es necesaria y solo se recurre a ella en casos muy determinados. Un ejemplo de la conveniencia de la biopsia pulmonar sería el caso de la neumonitis lúpica aguda, en donde la urgencia de iniciar un tratamiento inmunosupresor agresivo o antibiótico es crítica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. En: King TE, Collard HR, Richeldi L, editors. Interstitial lung diseases. Clinics in Chest Medicine. Philadelphia, Saunders, 2012; 123-49.

Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. Eur Respir J 2009; 33: 882-96.

Corte TJ, Du Bois RM, Wells AU. The lungs and connective tissue diseases. En: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Shraufnagel DE, Murray JF et al. Murray and Nadel' Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia, Saunders, 2010; 1398-426.

11

SEROSITIS

J.M. PORCEL PÉREZ

CONTENIDO

CUADROS CLÍNICOS

Las cavidades pleural, pericárdica y peritoneal contienen una pequeña cantidad de líquido entre las capas visceral y parietal, que actúa de lubricante para prevenir los fenómenos de fricción. Cualquier acumulación de líquido en estas serosas (derrame) tiene la consideración de patológico.

Todas las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) se pueden asociar con serositis, pero únicamente son responsables de un porcentaje muy bajo de los derrames pleurales —DP— (< 1%) y pericarditis (< 5%) que se diagnostican en la práctica clínica.

El mecanismo de formación del derrame en los pacientes con ERAS es un aumento de la permeabilidad capilar secundario al proceso inflamatorio.

Desde el punto de vista bioquímico se trata, por consiguiente, de exudados, en contraposición a los trasudados que resultan de un desequilibrio entre las fuerzas hidrostáticas y oncóticas endocapilares y cuyo exponente más común es la insuficiencia cardíaca. Dado el carácter sistémico de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, la afectación simultánea o secuencial de más de una serosa (pleuritis, pericarditis, peritonitis) es algo relativamente frecuente.

PRINCIPALES ENTIDADES REUMATOLÓGICAS A CONSIDERAR: CLAVES DIAGNÓSTICAS

El lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) y la esclerodermia son las ERAS que con mayor frecuencia se acompañan de serositis.

Lupus eritematoso sistémico

La serositis, en forma de pleuritis o pericarditis, constituye uno de los 11 criterios establecidos para la clasificación del LES. En series autópsicas, la afectación pleural, pericárdica y peritoneal se describe en el 80, 60 y 50% de los LES, respectivamente. Sin embargo, solo un tercio de los pacientes desarrollará serositis clínica a lo largo de la evolución de su enfermedad, cifra que se reduce al 10-15% en el momento del diagnóstico.

La pleuritis, con o sin DP asociado, se manifiesta con dolor torácico, tos seca o disnea. Es más común en el LES que en cualquier otra ERAS y afecta al 25% de los pacientes. El DP es de tamaño pequeño o moderado en el 90% de ocasiones y puede ser uni o bilateral. La mitad de los pacientes tiene fiebre, y los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, se elevan en dos tercios de los casos, lo que plantea el diagnóstico diferencial con

una infección. Solo en un 5% de sujetos, la pleuritis precede al desarrollo de cualquier otro síntoma de LES. La presencia de anticuerpos anti-Sm se ha relacionado con una mayor prevalencia de serositis.

En el 40% de pacientes con LES se detectan pequeños derrames pericárdicos asintomáticos por ecocardiografía. La pericarditis sintomática se describe solo en el 15% de los casos y el taponamiento cardíaco en el 1-2%. Entre un tercio y la mitad de sujetos con pericarditis tiene simultáneamente pleuritis y viceversa. Finalmente, la prevalencia de serositis abdominal, que se manifiesta con dolor abdominal o ascitis, es del 1-10%.

Artritis reumatoide

Los estudios necrópsicos identifican enfermedad pleural en el 50-75% de pacientes con AR, la tomografía computarizada (TC) detecta DP en un 7-10% y engrosamiento pleural hasta en un 45%, pero la pleuritis sintomática solo ocurre en un 4% de los casos a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los pacientes sintomáticos tienen dolor pleuritico, fiebre (un tercio) y disnea proporcional a la cantidad de líquido pleural. La pleuritis reumatoide es más prevalente en varones (75-80%) con una historia prolongada de la enfermedad (> 10 años). Raras veces el DP precede a la artritis (5%) o aparece simultáneamente a esta (10%). Alrededor de un 50-80% de pacientes con pleuritis reumatoide tiene nódulos subcutáneos, y la práctica totalidad (95%) factor reumatoide positivo en suero. Los DP son pequeños o moderados, unilaterales (75%) y, en ocasiones, loculados. Pueden ser transitorios, migratorios, recurrentes o, más comúnmente, crónicos (80%). En un tercio de los sujetos hay lesiones pulmonares asociadas (nódulos o enfermedad pulmonar intersticial).

El 20% de los pacientes con AR desarrolla derrame pericárdico, pero es sintomático en menos de la mitad de los casos. Como en el caso de la pleuritis, la mayoría tiene enfermedad reumática activa y factor reumatoide positivo.

Esclerodermia

Alrededor del 7% de sujetos con esclerodermia desarrollan DP exudativos, pero en el 45% de las esclerodermias con hipertensión arterial pulmonar se forman pequeños DP trasudativos por insuficiencia cardíaca derecha. La pericarditis sintomática se ha descrito en el 7-20% de los pacientes, aunque la evidencia patológica de afectación pericárdica en las necropsias es del 70-80%.

Otras enfermedades reumáticas sistémicas

La enfermedad de Still del adulto, el síndrome de Sjögren, las miopatías inflamatorias idiopáticas, la enfermedad mixta del tejido conectivo y vasculitis como las asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, arteritis de células gigantes y enfermedad de Behçet, pueden asociarse a derrames pleuropericárdicos. En general, los DP son raros en estas entidades (≤ 1%), excepto en la granulomatosis con poliangeítis o enfermedad de Wegener (10-20%). En el caso de la enfermedad de Behçet se debe considerar la posibilidad de que el DP sea secundario a obstrucción de la vena cava superior o bien un quilotórax.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pleuritis y/o derrame pleural

El DP lúpico es un diagnóstico de exclusión y debe diferenciarse de otros derrames que pueden darse en el contexto del LES: infecciosos, embolia pulmonar (anticuerpos antifosfolípido), síndrome nefrótico (nefropatía lúpica), uremia, insuficiencia cardíaca (aterosclerosis acelerada) o neoplasias (linfomas). Por ello, siempre se debe realizar una toracocentesis diagnóstica, guiada por ecografía, si la cuantía del DP lo permite (fig. 11.1). En la pleuritis lúpica, los hallazgos de la toracocentesis son inespecíficos (tabla 11.1). Se trata de exudados, generalmente de predominio linfocitario, con concentraciones de glucosa y pH normales, y presencia de anticuerpos antinucleares (ANA). La determinación de ANA en líquido pleural no añade ninguna información a la medición sérica. Sin embargo, en un paciente con LES conocido que desarrolla un DP de causa incierta, la demostración de títulos bajos o negativos de ANA en el líquido pleural es un argumento fuerte en contra de una pleuritis lúpica y obliga a buscar explicaciones alternativas.

El líquido pleural en la AR es un exudado con concentraciones bajas de pH y glucosa, valores de factor reumatoide iguales o superiores a los del suero, y presencia de macrófagos en “renacuajo” sobre un fondo granular amorfo (tabla 11.1). El diagnóstico diferencial se debe plantear fundamentalmente con la infección bacteriana. Otros diagnósticos a considerar son la tuberculosis pleural (uso de anti-TNF-α), pleuritis inducida por metotrexato, trasudados por amiloidosis cardíaca o pulmón no expansible, y derrames ricos en colesterol (seudoquilotórax). En el pulmón no expansible, la formación de una capa fibrosa sobre la pleura visceral, secuela del proceso inflamatorio reumatoide, impide la normal aposición entre las membranas pleurales. Esto crea una presión intrapleural negativa que da lugar a la formación de un DP que no se puede drenar por la aparición de dolor torácico. El seudoquilotórax representa una rara complicación del DP reumatoide crónico, asociado ge-

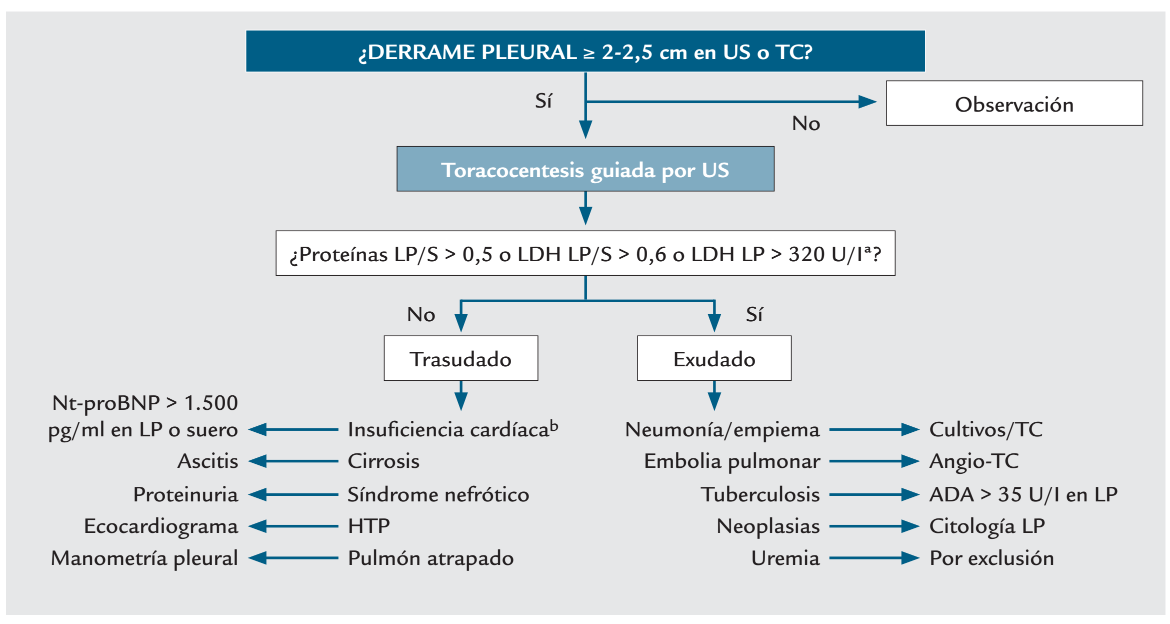


FIGURA 11.1 ■ Algoritmo de actuación ante un derrame pleural en un paciente con enfermedad reumática autoinmune sistémica. ADA: adenosina desaminasa; ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; HTP: hipertensión pulmonar; LDH: lactato deshidrogenasa; LES: lupus eritematoso sistémico; LP: líquido pleural; LP/S: cociente entre el valor del líquido pleural y del suero; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; TC: tomografía computarizada; US: ultrasonografía. [a]320 U/l representa 2/3 del límite superior de la LDH sérica (480 U/l). [b]El 25% de las insuficiencias cardíacas cumplen criterios de exudado por un estrecho margen. En estos casos, un gradiente (resta) entre la albúmina sérica y del líquido pleural > 1,2 g/dl o un valor de NT-proBNP en líquido pleural > 1.500 pg/ml certifica la naturaleza trasudativa del derrame. [c]La presencia de anti-dsADN o anti-ENA en el líquido pleural es diagnóstico de LES.

TABLA 11.1

Características del líquido pleural en diferentes enfermedades

Datos del líquido pleural	Pleuritis reumatoide	Pleuritis lúpica	Derrame paraneumónico	Tuberculosis	Neoplasia	Insuficiencia cardíaca
Criterios de exudado (fig. 11.1)	100%	100%	100%	100%	98%	25%
Linfocitos > 50%	Variable, según la agudeza del proceso	65%	15%	90%	80%	88%
pH < 7,20 y/o glucosa < 60 mg/dl	80% (derrames crónicos)	10%	50%	10-25%	6-8%	0%
LDH > 1.000 U/l[a]	Común	Infrecuente	60%	40%	22%	0%
ADA > 35 U/l	Ocasionalmente	Ocasionalmente	40% (70% en empiemas[b])	93%	5-10% (60% en linfomas)	0%
Factor reumatoide	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
ANA ≥ 1:160	No estudiado (~15%)	100%	0%	3%	10%	5%
Datos citológicos	Células en renacuajo (60%)	Células LE (80%)[c]	Neutrofilia	Linfocitosis	Células malignas (60%)	Irrelevantes
Cultivo positivo	0%	0%	30% (65% en empiemas[b])	20%	0%	0%

[a]Esta cifra se corresponde aproximadamente con 2 veces el límite superior de la LDH sérica normal.
[b]El empiema se define como la presencia de pus macroscópico en la cavidad pleural.
[c]Se trata de polimorfonucleares o macrófagos que han fagocitado material nuclear de otras células. Rara vez se realiza esta prueba por el largo tiempo de preparación que precisa.
ADA: adenosina desaminasa; ANA: anticuerpos antinucleares; LDH: lactato deshidrogenasa.

neralmente, aunque no siempre, a engrosamiento pleural. Se caracteriza por la presencia de un líquido de color lechoso que contiene cristales de colesterol (patognomónico) y concentraciones de colesterol > 200 mg/dl. La tuberculosis es otra causa de seudoquilotórax. Cuando se sospecha DP reumatoide, la biopsia pleural solo estaría indicada en casos atípicos, como pacientes sin artritis o líquidos con concentraciones normales de glucosa y ausencia de células en "renacuajo". Serviría, sobre todo, para descartar otras enfermedades como tuberculosis o cáncer, ya que en el caso de la AR mostraría datos inespecíficos de inflamación crónica y fibrosis.

Pericarditis y/o derrame pericárdico

Ante un proceso sugestivo de pericarditis aguda (dolor torácico típico, roce pericárdico, alteraciones electrocardiográficas características), no es estrictamente necesario realizar un ecocardiograma, ya que la ausencia de derrame pericárdico no excluye el diagnóstico. Las excepciones serían la sospecha de complicaciones como taponamiento cardíaco (disnea, pulso paradójico > 10 mmHg, taquicardia, hipotensión, elevación de la presión venosa yugular, cardiomegalia radiológica), pericarditis constrictiva o insuficiencia cardíaca por miopericarditis.

La pericarditis en el LES puede deberse a causas ajenas a este: infecciones (virus, tuberculosis), afectación de estructuras adyacentes al pericardio (infarto agudo de miocardio), alteraciones metabólicas (hipotiroidismo, uremia) o neoplasias, entre otras. La pericardiocentesis estaría indicada si se sospechan causas potencialmente graves (pus, tuberculosis, cáncer), no hay respuesta al tratamiento convencional del LES o existen signos de taponamiento.

Peritonitis y/o ascitis

La peritonitis lúpica se debe sospechar en el paciente con dolor abdominal, aunque el diagnóstico diferencial es amplio e incluye la peritonitis secundaria a infección o perforación y la vasculitis mesentérica. Si las pruebas de imagen (ecografía, TC) muestran líquido peritoneal suficiente se debe realizar una paracentesis diagnóstica. La presencia de ascitis también puede deberse a insuficiencia cardíaca o síndrome nefrótico (hipoalbuminemia).

COMPLICACIONES QUE REQUIEREN ATENCIÓN URGENTE Y SU MANEJO

La serositis sintomática se trata con antiinflamatorios no esteroideos. Los corticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg/día) se reservan para los casos refractarios. En el caso de la pericarditis es recomendable asociar colchicina para reducir el riesgo de recurrencias. Menos del 25% de sujetos con DP lúpico requerirá una toracocentesis terapéutica para conseguir una mejoría sintomática. Las recurrencias, que ocurren en el 20% de los casos, se tratan de la misma forma que el episodio inicial. Rara vez se han descrito DP masivos que han requerido terapias inmunosupresoras y/o pleurodesis química.

Más de dos tercios de DP reumatoides se resuelven espontáneamente en 1-4 meses. Sin embargo, en un 20% de pacientes son persistentes (incluso años) o recidivantes, lo que puede conllevar secuelas del tipo engrosamiento pleural o pulmón atrapado. Los DP de gran tamaño pueden requerir toracocentesis terapéutica y, posiblemente, instilación intrapleural de corticoides (metilprednisolona 125 mg). Excepcionalmente se puede plantear una pleurodesis en DP refractarios o una decorticación en casos de engrosamiento pleural sintomático.

Los pacientes con ERAS están más predispuestos a presentar infecciones, sobre todo si están recibiendo corticoides, terapias inmunosupresoras o terapias biológicas. Los sujetos con AR que presentan DP neutrofílicos y acídicos se deben tratar con antibióticos y, si estos ocupan la mitad o más del hemitórax, drenarlos hasta que no se descarte una etiología infecciosa. Todos los DP paraneumónicos o infecciosos que cumplan alguna de las siguientes condiciones se deben drenar con un catéter endopleural de pequeño calibre (≤ 14F): líquido pleural de aspecto purulento (empiema), pH del líquido pleural < 7,20 o glucosa < 60 mg/dl, presencia de bacterias en la tinción de Gram o cultivo del líquido, DP que ocupa ≥ medio hemitórax o DP loculado. El tratamiento de la tuberculosis pleural o pericárdica no se diferencia del tratamiento establecido para la tuberculosis pulmonar.

El tratamiento del taponamiento cardíaco en el contexto de una ERAS consiste en pericardiocentesis percutánea urgente bajo guía ecocardiográfica o de TC, junto a la administración de dosis altas de corticoides. En derrames pericárdicos multiloculados, hemopericardias o en sujetos donde la pericardiocentesis ha sido infructuosa, se debe indicar drenaje quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Ferreiro L, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Enfermedades sistémicas y pleura. Arch Bronconeumol 2011; 47: 361-70.

Imazio M. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. Heart 2011; 97: 1882-92.

Light RW. Pleural Diseases. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

12

SÍNDROME RENOPULMONAR

J. JIMÉNEZ-ALONSO

CONTENIDO

CONCEPTO

El término síndrome renopulmonar (SRP), descrito inicialmente por Goodpasture en 1919, describe la asociación de fallos renal y respiratorio causados por una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) y hemorragia alveolar (HA), respectivamente, como manifestaciones de enfermedad de base inmunológica. Las causas son diversas, por lo que implica a numerosas especialidades médicas; generalmente es muy grave y requiere una actitud diagnóstica y terapéutica urgente.

CAUSAS

Las causas más frecuentes de SRP en adultos son las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) (~65% de los casos): granulomatosis con poliangeítis (anteriormente granulomatosis de Wegener) (GPA), poliangeítis microscópica (MPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (anteriormente síndrome de Churg-Strauss) y la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (EAMBG) (síndrome de Goodpasture) (~15%). El resto, lo constituye una miscelánea variada de enfermedades, que raramente cursan con SRP, siendo las más frecuentes el lupus eritematoso sistémico (LES) y la púrpura de Schönlein-Henoch (cuadro 12.1).

DIAGNÓSTICO

Debe ser lo más precoz posible, para lo que es necesario un alto grado de sospecha clínica. Una vez diagnosticado, basándose en la afectación pulmonar y renal, se deben recoger datos de la historia clínica y examen físico, con especial interés en articulaciones, piel, ojos y vías respiratorias altas. Asimismo se realizarán pruebas complementarias, para intentar definir la enfermedad causal, que incluyan analítica general de sangre y orina, gasometría arterial, estudio de coagulación, monitorización de electrolitos y función renal, y determinación de factor reumatoide, fracciones de complemento, anticuerpos antinucleares, anti-ADNn, anti-Sm, Anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anticentrómero, anti-Scl-70, anti-RNP, anti-Jo1, anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico, ANCA y anti-MBG.

CUADRO 12.1
CAUSAS DE SÍNDROME RENOPULMONAR

- Vasculitis asociada a ANCA:
  - Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)
  - Poliangeítis microscópica
  - Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss)
- Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (Goodpasture)
- Miscelánea:
  - Vasculitis lúpica
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo
  - Síndrome antifosfolípido
  - Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)
  - Crioglobulinemia
  - Vasculitis reumatoide
  - Enfermedad de Behçet
  - Esclerosis sistémica
  - Miopatías inflamatorias autoinmunes (DM y PM)
  - Glomerulonefritis postestreptocócica
  - Fármacos: ácido retinoico, alopurinol, antitiroideos, hidralazina, penicilamina

ANCA: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo; DM: dermatomiositis; PM: polimiositis.

Dependiendo de la historia clínica y examen físico, procederán además estudios microbiológicos, de crioglobulinas, etc.

Hemorragia alveolar

La presencia de hemoptisis (implica gravedad, pero puede no aparecer) y disnea, en un paciente con anemia (descenso brusco de la hemoglobina) e hipoxemia, y una radiografía de tórax (o tomografía computarizada, para una mejor definición del intersticio) con infiltrados bilaterales/cambiantes, sugiere una HA (fig. 12.1). La broncoscopia con lavado broncoalvelolar permitirá demostrar la presencia de sangrado reciente o, en las formas subagudas, macrófagos cargados de hemosiderina, si bien hay un porcentaje de casos con resultados falsos negativos. Se debe completar el estudio con pruebas de función respiratoria, pues el aumento en la difusión de CO inhalado (técnicamente complicado en pacientes muy graves) y un retraso en el aclaramiento del isótopo C15O, es prueba de restricción pulmonar por sangrado intraalveolar reciente. La difusión pulmonar de CO estaría disminuida en casos de neumonía o edema pulmonar. Ocasionalmente se indican estudios isotópicos con hematíes marcados y angiografía, que permitirían localizar la zona de sangrado, y opcional trombosis terapéutica.

Fracaso renal

Los síntomas del fracaso renal agudo, en el SRP, son inespecíficos: oliguria, edemas e hipertensión. En el análisis de sedimento urinario hay presencia de sangre, con o sin cilindros hemáticos o hematíes anormales y proteinuria, indicativos de glomerulonefritis activa.

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo

La incidencia de vasculitis asociadas a ANCA es muy baja (aproximadamente entre 2 y 10 casos/millón habitantes/año), pero se deben investigar siempre en pacientes con SRP. Son síntomas de sospecha clínica las artromialgias/artritis, escleritis, fiebre, síntomas constitucionales, epistaxis, destrucción del cartílago nasal, sintomatología de vías respiratorias altas, ronquera, púrpura, asma, sintomatología de polineuropatía y alteraciones analíticas como anemia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y de reactantes de fase aguda. En determinadas circunstancias, el diagnóstico es difícil, y se puede realizar biopsia para demostrar capilaritis, que aparece en aproximadamente un 60% de los casos. En las vasculitis asociadas a ANCA, la complicación hemorrágica alveolar sucede entre un 10 y un 35% de los casos. En la GPA se puede observar inflamación granulomatosa y focos de necrosis, y son de gran ayuda la determinación de C-ANCA (patrón citoplasmático sobre IFI). Los ANCA son positivos hasta en un 95% de los pacientes que tienen hematuria y en el 80% de los que presentan proteinuria. Los C-ANCA dirigidos contra proteinasa 3

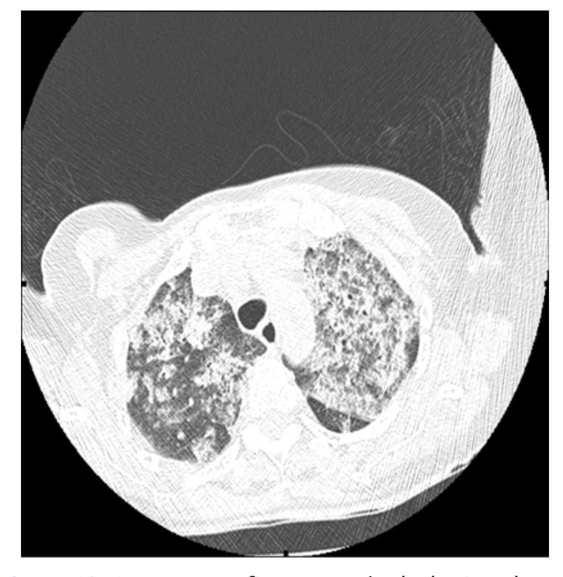


FIGURA 12. 1 ■ Tomografía computarizada de tórax de mujer de 70 años con hemorragia alveolar por granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener).

se asocian más con GPA, y los P-ANCA (patrón perinuclear en IFI) dirigidos frente a mieloperoxidasa (MPO) se detectan más frecuentemente en MPA.

Se debe contemplar la posibilidad de ANCA atípico positivo en los sujetos expuestos a sílice, consumidores de cocaína y en pacientes tratados con propiltiouracilo o hidralacina.

Hay indicación de biopsia renal en caso de proteinuria masiva, fallo renal agudo de causa no aclarada o sospecha de enfermedad autoinmunitaria, Los hallazgos son los de una glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria, con presencia de semilunas y pocos depósitos de anticuerpos en las vasculitis asociadas a ANCA (pauciinmune) y depósitos lineales de IgG en la membrana basal en los casos de EAMBG. En el resto de otras afecciones causantes de SRP se observarán los rasgos característicos de estas.

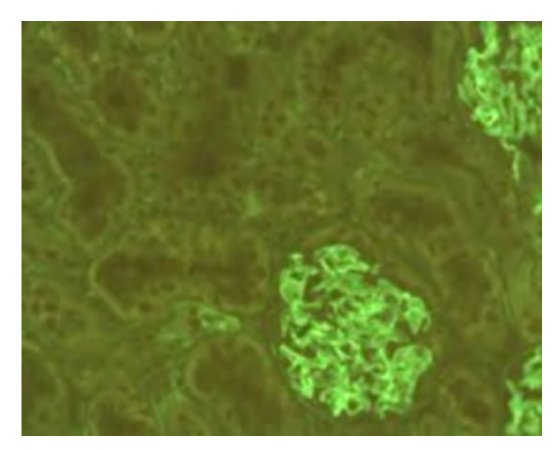


FIGURA 12.2 ■ Anticuerpo antiMBG (IFI) en una mujer de 61 años con enfermedad por anticuerpos antiMBG (síndrome de Goodpasture). Cortesía de la Dra. Laura Jáimez, Laboratorio de Autoinmunidad, Granada.

Enfermedad por anticuerpos anti-MBG (síndrome de Goodpasture)

La incidencia anual de EAMBG es, aproximadamente, de 1 caso cada millón de habitantes/año, y suelen darse 2 picos, uno en la tercera y otro en la séptima décadas de la vida. Es más frecuente en fumadores (principalmente cuando hay hemorragia pulmonar) y en sujetos con HLA-DR15 o DR4. La mayoría de las veces producen un SRP completo, entre un 20-40% de los casos solo presentan fracaso renal y en menos del 10% de los casos solo hemorragia pulmonar. Aproximadamente, un 20% de los casos de fracaso renal por GNRP se deben a la EAMBG. La forma de presentación clínica más usual es la hemoptisis, y otros síntomas habituales son tos, disnea, dolor torácico, hematuria y fiebre. No suelen presentar manifestaciones reumatológicas. El sedimento urinario muestra hematuria, cilindros hemáticos y proteinuria. Se detectan anticuerpos antiMBG circulantes en el 90% de los enfermos (ELISA) y son raros los falsos positivos y negativos (fig. 12.2). El antígeno diana para estos anticuerpos es el dominio no colágeno-NC1alfa3 de la cadena de colágeno tipo IV. La biopsia renal revelará una glomerulonefritis con depósitos lineales de anticuerpos IgG anti-MBG, que denotan su carácter patogénico directo.

Aproximadamente un 35% de pacientes con anticuerpos anti-MBG tienen ANCA positivos (generalmente MPO) y un 10% de enfermos con ANCA positivos tienen anticuerpos anti-MBG (enfermedad "doble positiva"). Los pacientes con doble anticuerpo comparten las características de los enfermos con vasculitis asociada a ANCA y a EAMBG, todos presentan fracaso renal y entre el 40 y el 80% tienen participación pulmonar.

Otras causas de síndrome renopulmonar

La HA se presenta en menos de 5% de los pacientes con LES y, generalmente, al inicio de la enfermedad, y la asociación a nefritis conlleva una mortalidad elevada. Menos frecuente es un SRP por enfermedad mixta del tejido conectivo.

Aproximadamente, un 10% de pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF), principalmente la forma "catastrófica", tienen HA y afectación renal, por microtrombosis vascular.

En la vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch), la afectación renal en adultos puede ir asociada a HA, constituyendo un verdadero SRP. Es, junto con el LES, de las causas más frecuentes de SRP, tras las vasculitis asociadas a ANCA y EAMBG.

También ocurren HA en aproximadamente un 3% de pacientes con vasculitis crioglobulinémica, asociando glomerulonefritis en aproximadamente un 90% de los casos. Se debe sospechar en pacientes con fiebre, púrpura, artritis y neuropatía, y es clínicamente muy similar a las vasculitis asociadas a ANCA.

La HA es rara en la vasculitis reumatoide y ocasionalmente se asocia a glomerulonefritis o amiloidosis renal.

Aunque los aneurismas pulmonares son la causa más frecuente de afectación pulmonar en la enfermedad de Behçet, en ocasiones puede haber HA, excepcionalmente asociada a glomerulonefritis.

También es infrecuente el SRP en la esclerosis sistémica (ES), explicable a veces por su asociación con vasculitis asociada a MPO-ANCA, y debido a microangiopatía trombótica o por los efectos secundarios de la penicilamina.

Las miopatías inflamatorias raramente cursan con HA, y la posible asociación con afectación renal se debe a la rabdomiólisis/mioglobinuria.

La glomerulonefritis postestreptocócica es una entidad frecuente, pero su presentación como SRP, aproximadamente a los 10-14 días después de la infección, es muy rara.

Numerosos fármacos pueden ser, por mecanismo inmunopatológico, causa de SRP, incluyendo glomerulonefritis con presencia de semilunas y HA. Se han descrito con el ácido retinoico, alopurinol, antitiroideos, hidralacina y penicilamina, pudiendo, en ocasiones, cursar también con ANCA positivos, principalmente antielastasa.

Diagnóstico diferencial del síndrome renopulmonar

Diversas enfermedades pueden cursar con manifestaciones clínicas similares al SRP y, dada la trascendencia pronóstica y terapéutica, se deben tener en cuenta en el planteamiento de los estudios complementarios (cuadro 12.2). La insuficiencia cardíaca, con hipoperfusión renal y edema pulmonar, por cualquiera de sus múltiples etiologías, es muy frecuente y, a veces, puede plantear un diagnóstico diferencial con los SRP. Igual sucede con la hipertensión arterial grave/maligna con cardiopatía hipertensiva, y diversas enfermedades infecciosas, como sepsis, leptospirosis, paludismo y legionelosis. Otros procesos que pueden cursar de forma similar a los SRP son neumonías, coagulopatías, embolias de colesterol o grasas, neoplasias (mixomas, cáncer de pulmón, etc.), postrasplante renal, intoxicaciones (cocaína, cannabis, etc.) y efectos secundarios de diversos fármacos (citostáticos). Por ello, en no pocas ocasiones, será necesario, ante la sospecha de SRP, realizar también estudios cardiovasculares, microbiológicos, pruebas de imagen, etc.

CUADRO 12.2
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME RENOPULMONAR

- Insuficiencia cardíaca de cualquier etiología
- Hipertensión arterial maligna
- Embolismo de colesterol o graso
- Enfermedades infecciosas:
  - Sepsis
  - Neumonías
  - Paludismo
  - Legionelosis
  - Leptospirosis
- Trastornos de la coagulación
- Enfermedades neoplásicas:
  - Cáncer de pulmón
  - Mixomas
- Postrasplante renal
- Intoxicaciones por cocaína, cannabis
- Iatrogenia: citostáticos

TRATAMIENTO

Tratamiento general

El tratamiento se debe iniciar de forma inmediata en centros donde se disponga de plasmaféresis y por equipos multidisciplinares con experiencia en el manejo de inmunosupresores. Tienen peor pronóstico los pacientes con HA extensas y los que tienen mala función renal o requieren diálisis o ventilación mecánica desde el inicio. Además de las medidas de soporte vital, oxigenoterapia y tratamiento antibiótico empírico, una vez extraídos cultivos y ante evidencia de sobreinfección, etc., es muy importante diagnosticar el proceso causal, para hacer los tratamientos más específicos de cada entidad (suspensión de fármacos desencadenantes, evitar glucocorticoides en los enfermos con ES y microangiopatía trombótica, anticoagulación, una vez controladas las hemorragias, en el SAF, etc.).

Los fármacos fundamentales son los glucocorticoides (prednisona vía oral [v.o.], 1 mg/kg/día, o equivalente intravenoso [i.v.]), o pulsos de metilprednisolona y la ciclofosfamida (2-3 mg/kg/día v.o. o 500-1.000 mg en pulsos i.v. quincenales/mensuales). Son también muy usados la plasmaféresis y las inmunoglobulinas i.v. (400 mg/kg/día durante 5 días). Otros fármacos muy útiles, en determinadas situaciones evolutivas o de refractariedad, son rituximab, micofenolato y azatioprina. A continuación vamos a comentar el tratamiento de las causas más frecuentes de SRP, las vasculitis asociadas a ANCA y la EAMBG (síndrome de Goodpasture).

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo

Tratamiento de inducción

Asociación de glucocorticoides (prednisona v.o. o pulsos de metilprednisolona) y ciclofosfamida i.v. Una alternativa, similar en eficacia a ciclofosfamida, es rituximab. La asociación de plasmaféresis mejora el pronóstico y la recuperación renal (más que la HA) sin impacto en la mortalidad, si bien aún no conocemos los resultados del estudio multicéntrico PEXIVAS. En situaciones muy graves de HA y valores de creatinina sérica > 2 mg/dl se puede intuir que se produzca refractariedad al tratamiento convencional y se han ensayado, sin estudios controlados y con diferentes resultados, inmunoglobulinas i.v., plasmaféresis, rituximab, infliximab y otros anticuerpos monoclonales.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento de las vasculitis asociadas a ANCA se trata en el Capítulo 37.

Enfermedad por anticuerpos anti-MBG (síndrome de Goodpasture)

Tratamiento de inducción

Asociación de plasmaféresis (ciclos de 14 días y/o hasta reducción significativa/desaparición de los anticuerpos anti-MBG), glucocorticoides (prednisona v.o. o pulsos de metilprednisolona) y ciclofosfamida (v.o. o i.v.). También se debe administrar plasma fresco mientras la hemorragia está activa. En los casos sin respuesta se han descrito buenos resultados, en estudios no controlados, con rituximab, micofenolato y ciclosporina A.

Tratamiento de mantenimiento

La EAMBG recidiva menos que las vasculitis asociadas a ANCA, por lo que la terapia de mantenimiento con prednisona se prolonga aproximadamente 6-9 meses y 2-3 meses la de ciclofosfamida. En caso de mala tolerancia a ciclofosfamida puede ser eficaz azatioprina o rituximab.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11.

Jiménez-Alonso J, Hidalgo-Tenorio C, Sabio-Sánchez JM, Jaimez Gámiz L. Manual de enfermedades sistémicas. Ergón, 2007.

Kambham N. Crescentic glomerulonephritis: an update on pauci-immune and anti-GBM diseases. Adv Anat Pathol 2012; 19: 111-24.

Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. Autoimmun Rev 2010; 9: 657-60.

Ravindran V, Watts RA. Pulmonary haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1410-2.

West SC, Arulkumaran N, Ind PW, Pusey CD. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. Postgrad Med J 2013; 89: 274-83.

Página deliberadamente en blanco

13

ARTRITIS COMO INICIO DE UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

M. ALPERI LÓPEZ

CONTENIDO

ESCENARIOS CLÍNICOS

Las artralgias y/o artritis son manifestaciones muy comunes en las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) y frecuentemente pueden ser la forma de presentación de estas patologías, precediendo a otras manifestaciones sistémicas. Sin embargo, establecer un diagnóstico de certeza entre las diversas ERAS que pueden cursar con artritis, en las fases precoces de la enfermedad, entraña gran dificultad.

La localización y características del dolor y/o inflamación articular configuran patrones de afectación articular que pueden ser de utilidad en la orientación diagnóstica. No obstante, estos patrones no son diagnósticos *per se* y se deben valorar junto a otras características del paciente (edad, sexo, historia familiar, etc.) y la presencia o ausencia de determinados síntomas de enfermedad extraarticular.

La artritis de inicio en las ERAS puede mostrar los patrones clínicos que aparecen a continuación.

Poliartritis crónica simétrica

Afecta preferentemente a las pequeñas articulaciones de las manos. La afectación bilateral y simétrica de grandes y pequeñas articulaciones es característica de la artritis reumatoide (AR). Asimismo, muchos casos de lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS) y esclerosis sistémica (ES) pueden presentarse con este patrón, pero a diferencia de la AR, la artritis no es erosiva. Por otra parte, los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) desarrollan una poliartritis tipo AR que frecuentemente es erosiva. La enfermedad de Still del adulto, asimismo, suele cursar con un cuadro poliarticular y simétrico, pudiendo afectar también a las articulaciones interfa-

lángicas distales y ser destructiva o remitir sin secuelas. La artritis en las miopatías inflamatorias, si ocurre, aparece precozmente en el curso de la enfermedad y su distribución es similar a la de la AR, siendo usualmente no erosiva. Finalmente, en la poliarteritis nodosa (PAN), granulomatosis con poliangeítis (Wegener), sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar (FMF) y amiloidosis se pueden observar diferentes patrones de afectación articular, entre ellos poliartritis que se puede confundir con la AR.

Poliartritis aguda

Puede ser la forma de presentación de diversas ERAS, como el LES, la AR, las vasculitis, la ES y la polimiositis (PM). La artritis aguda sarcoidea, generalmente asociada a eritema nodoso, es más frecuentemente oligoarticular y simétrica, y afecta a tobillos y rodillas. Su curso suele ser autolimitado, si bien puede persistir durante varios meses o ser recidivante.

Monoartritis aguda

Propia del reumatismo palindrómico, se caracteriza por la presencia de artritis de instauración brusca, curso breve y recidivante a intervalos variables, durante los cuales el paciente permanece libre de síntomas. Asimismo, la artritis de la FMF suele ser monoarticular (afectando tobillos o rodillas) y de corta duración, aunque puede darse el caso de que sea poliarticular y persistente. En el LES, la presencia de un cuadro monoarticular agudo obliga a descartar necrosis avascular o infección. En toda monoartritis aguda se debe pensar y descartar un proceso infeccioso con independencia de si hay una ERAS diagnosticada o no.

Monoartritis crónica

A pesar de que puede ser la forma de presentación de cualquier artropatía inflamatoria, en las ERAS esto solo ocurre excepcionalmente.

Patrón de afectación articular intermitente (“palindrómico”)

Es la forma de presentación más frecuente en la enfermedad de Behçet. También la FMF y otras enfermedades autoinflamatorias se manifiestan en forma de brotes mono u oligoarticulares agudos, que afectan preferentemente a los tobillos o rodillas y que evolucionan en forma de crisis recidivantes de ritmo irregular. La policondritis recidivante (PR) cursa con oligoartritis o poliartritis asimétrica, intermitente y episódica de grandes y pequeñas articulaciones y que no es erosiva ni deformante. Una poliartritis episódica, de predominio en grandes articulaciones de las extremidades inferiores y no deformante, es la forma de presentación articular más frecuente en la PAN y la granulomatosis con poliangeítis. Por último, los pacientes con LES, AR, SS, enfermedad de Still del adulto y sarcoidosis también pueden presentar un curso agudo y policíclico.

Patrón polimiálgico

Puede ser la expresión de una arteritis de células gigantes, de la PM/dermatomiositis (PM/DM) y de la amiloidosis, así como de la AR y el LES en el anciano. El paciente con PAN también puede presentar, precozmente, un síndrome similar a la polimialgia reumática.

Patrón de inflamación de partes blandas

Las tendinitis y tenosinovitis pueden observase como forma de presentación en pacientes con AR, LES, EMTC y otras enfermedades autoinmunes. Una de las formas más comunes de presentación en la sarcoidosis es la *periartritis aguda de tobillos*, que puede confundirse con una verdadera artritis. El edema bilateral de manos puede observarse en las fases precoces de la ES y EMTC. Asimismo, los cambios progresivos en la piel que se producen en la ES pueden ocasionar precozmente contracturas en flexión. Un síndrome que puede poner en duda el diagnóstico de una poliartritis es el llamado síndrome de túnel carpiano, frecuente en la fase edematosa precoz de la ES difusa, en la AR de inicio y en la amiloidosis. Por último, la fibromialgia, muy prevalente en las enfermedades autoinmunes, puede añadir dificultad al diagnóstico de artritis.

CUÁNDO SOSPECHAR ENFERMEDAD REUMÁTICA AUTOINMUNE SISTÉMICA EN UN PACIENTE CON ARTRITIS DE INICIO

Las enfermedades autoinmunes sistémicas son un grupo heterogéneo asociado a una sustancial morbilidad y mortalidad, de ahí la importancia de establecer un diagnóstico temprano. Asimismo presentan un espectro clínico muy variado, que se caracteriza por la existencia de manifestaciones extraarticulares que pueden preceder al inicio de la sinovitis. Muchos de estos síntomas precoces, aunque frecuentes, son inespecíficos. Entre estos, el síndrome constitucional, la febrícula/fiebre, las artromialgias, el exantema, las adenopatías y manifestaciones específicas del órgano, como el síndrome seco o el fenómeno de Raynaud (fR), pueden ser la forma de presentación de múltiples enfermedades. Muchos pacientes se estudian al principio para descartar procesos infecciosos o neoplásicos, antes de tenerse en consideración el diagnóstico de una ERAS.

Sin embargo, otros síntomas también frecuentes en el inicio de este tipo de enfermedades, como la vasculitis cutánea y otras manifestaciones dermatológicas específicas como el eritema malar, uveítis y aftas orales y/o genitales, son más específicos y característicos de una enfermedad autoinmunitaria.

Por otro lado, aunque el laboratorio general puede estar ampliamente alterado (elevación de reactantes de fase aguda, citopenias, hipocomplementemia, hipergammaglobulinemia policlonal, etc.), determinados hallazgos, como anemia hemolítica, trombopenia o proteinuria, son una prueba elevada de proceso autoinmune.

En ausencia de otra causa que las justifique, es la suma de los hallazgos clínicos característicos y de las alteraciones de laboratorio lo que establece la base de la sospecha clínica inicial (cuadro 13.1).

PRINCIPALES ENTIDADES REUMATOLÓGICAS A CONSIDERAR: CLAVES DIAGNÓSTICAS

A pesar de que las diferentes enfermedades reumáticas pueden mostrar presentaciones clínicas similares, el diagnóstico diferencial entre ellas es crucial debido a sus distintos pronósticos y tratamientos.

El diagnóstico diferencial de la poliartritis del adulto se refleja en la figura 13.1.

Conectivopatías

La AR es el prototipo de enfermedad que cursa con poliartritis y, en su forma precoz, puede ser indistinguible de otras ERAS. Debemos sospecharla en mujeres de edad media que comienzan con un cuadro poliarticular, crónico (al menos 6 semanas de duración), aditivo y simétrico, que afecta a pequeñas articulaciones de las manos y pies y con positividad del factor reumatoide (FR) a título elevado y/o del anticuerpo antipéptido citrulinado (ACPA). La artritis puede ser erosiva en los primeros meses del inicio de la enfermedad. Sin embargo, las manifestaciones extraarticulares propias de la AR (nódulos, síndrome de Felty, enfermedad pulmonar intersticial, vasculitis, etc.) suelen producirse de forma tardía, por lo que, en general, no son útiles en el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Sospecharemos LES en una mujer joven que presenta síntomas generales, exantema cutáneo fotosensible, alopecia, poliartritis simétrica no erosiva, fR, serositis, nefritis o síndrome nefrótico y síntomas neurológicos. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), citopenias e hipocomplementemia son otros hallazgos que demuestran LES.

Las manifestaciones iniciales en el SS primario por orden de prevalencia son sequedad ocular, xerostomía, artralgias/artritis, tumefacción parotídea y fR.

Los rasgos más prominentes a la hora de descartar ES son afectación cutánea edematosa y contracturas precoces, así como fR, ANA positivo y alteraciones en la capilaroscopia.

La EMTC es un síndrome caracterizado por fR, edema de manos, poliartritis simétrica (que puede ser erosiva), acroesclerosis, miositis y títulos elevados de anticuerpos anti-RNP. El fR es el síntoma más precoz y se encuentra presente en prácticamente la totalidad de los pacientes; en caso contrario deberíamos reconsiderar el diagnóstico.

CUADRO 13.1

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO INDICATIVAS DE UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA EN UN PACIENTE CON ARTRITIS DE INICIO

SIGNOS Y/O SÍNTOMAS

- Fiebre o febrícula
- Síntomas constitucionales
- Exantema fotosensible
- Alopecia
- Xerostomía/xeroftalmia
- Fenómeno de Raynaud
- Adenopatías
- Vasculitis cutánea
- Uveítis
- Úlceras orales y/o genitales
- Disfagia/disfonía
- Pérdida de fuerza muscular

LABORATORIO

- Elevación de reactantes de fase aguda
- Alteraciones hematológicas:
  - Leucopenia
  - Linfopenia
  - Trombopenia
  - Anemia de trastornos crónicos
  - Anemia hemolítica
- Hipocomplementemia
- Hipergammaglobulinemia policlonal
- Alteración de la función renal
- Hematuria/proteinuria
- Alteración de la función hepática

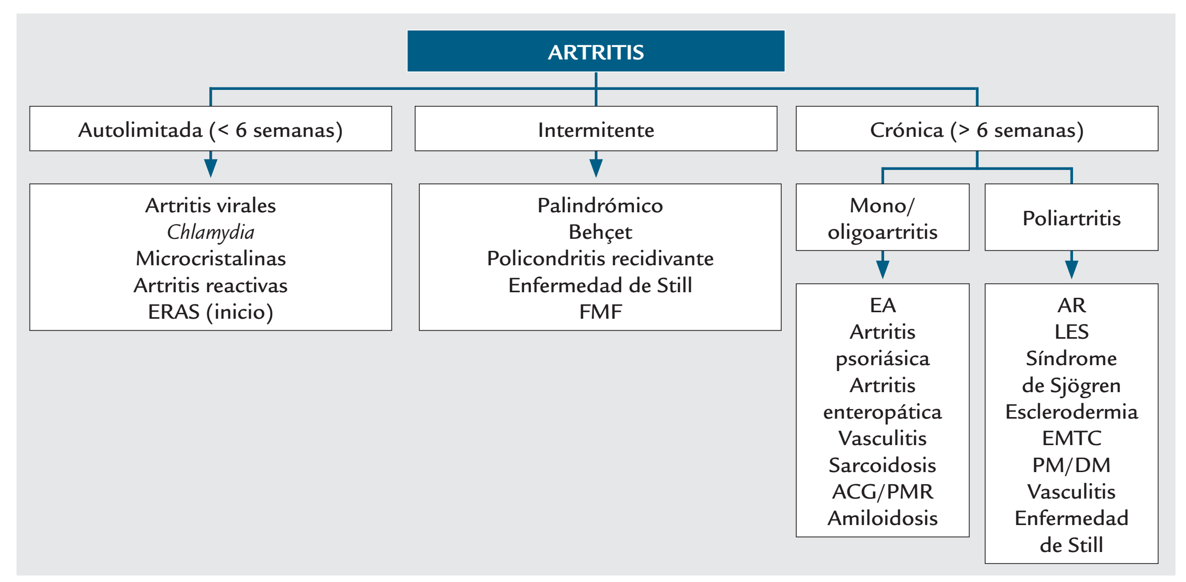


FIGURA 13.1 ■ Diagnóstico diferencial de la poliartritis del adulto según patrón de afectación articular. ACG: arteritis de células gigantes; AR: artritis reumatoide; DM: dermatomiositis; EA: espondilitis anquilosante; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ERAS: enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas; FMF: fiebre mediterránea familiar; LES: lupus eritematoso sistémico; PM: polimiositis; PMR: polimialgia reumática.

La PM/DM se presenta en forma de debilidad muscular proximal de inicio generalmente insidioso, junto a un aumento de enzimas musculares. La artritis, que puede simular una AR, aparece precozmente en el curso de la enfermedad. El exantema cutáneo de la DM puede ser clínica e histopatológicamente idéntico al del LES. Sin embargo, otras manifestaciones cutáneas (pápulas de Gottron y eritema en heliotropo) se consideran patognomónicas.

Espondiloartropatías

La espondilitis anquilosante (más frecuente en varones jóvenes), artritis psoriásica (AP), artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reactiva se caracterizan por una oligoartritis asimétrica, de predominio en extremidades inferiores, lumbalgia inflamatoria, sacroileítis, síntomas o signos de entesopatía y HLA-B27 positivo. La afectación de articulaciones interfalángicas distales y la dactilitis son rasgos muy evidentes de la AP. Pueden existir claves extraarticulares para el diagnóstico, como uveítis, uretritis, diarrea, piqueteado ungueal o exantema psoriasiforme.

Vasculitis

Se sospechará vasculitis ante la presencia de clínica sistémica como fiebre de origen desconocido, síntomas constitucionales o manifestaciones multiorgánicas como mononeuritis múltiple, infiltrados pulmonares fugaces, glomerulonefritis, síntomas otorrinolaringológicos o una púrpura cutánea palpable.

Otras enfermedades autoinmunes sistémicas

La base de la sospecha de la enfermedad de Behçet la constituyen las lesiones mucocutáneas (úlceras orales, genitales, eritema nodoso, etc.), oftálmicas (uveítis bilateral anterior, posterior o panuveítis) y un cuadro de oligoartritis intermitente.

La condritis de los pabellones auriculares es la manifestación clínica más frecuente y la forma de inicio en más de la mitad de los casos de PR. La artritis intermitente y la condritis nasal y laringotraqueal son otros rasgos propios de la enfermedad.

La enfermedad de Still del adulto es una combinación de manifestaciones sistémicas que típicamente incluye fiebre en agujas, hepatoesplenomegalia, exantema cutáneo con frecuencia fugaz, artritis o artralgias y odinofagia.

La FMF y otros síndromes hereditarios de fiebre periódica se caracterizan por episodios inflamatorios recurrentes autolimitados que cursan con fiebre alta, poliserositis, sinovitis y manifestaciones cutáneas.

El diagnóstico de sarcoidosis se basa en la presencia de oligoartritis de tobillos y rodillas y otras manifestaciones como adenopatías hiliares bilaterales, uveítis anterior, parotiditis, parálisis facial periférica y eritema nodoso.

En la artropatía amiloide, la afectación bilateral de los hombros puede producir el agrandamiento articular conocido como "signo de las hombreras". Este hallazgo, en especial si se asocia con síndrome de túnel carpiano y con púrpura en los pliegues cutáneos, debería hacer sospechar esta entidad.

Otras enfermedades sistémicas no autoinmunes

Debido a la afectación de múltiples sistemas orgánicos y a la falta de especificidad de los síntomas y/o signos, muchas enfermedades (infecciosas, neoplásicas, etc.) pueden simular una ERAS. Entre ellas, las artritis virales pueden causar cuadros de poliartritis, generalmente autolimitados, desde días a semanas y que raramente superan los 6 meses. El parvovirus B19 es el prototipo de virus causal de estas artropatías, pero se han descrito síntomas similares con citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, hepatitis B o C, virus de la inmunodeficiencia humana y otros. Entre las neoplasias, particularmente el linfoma no-hodgkiniano

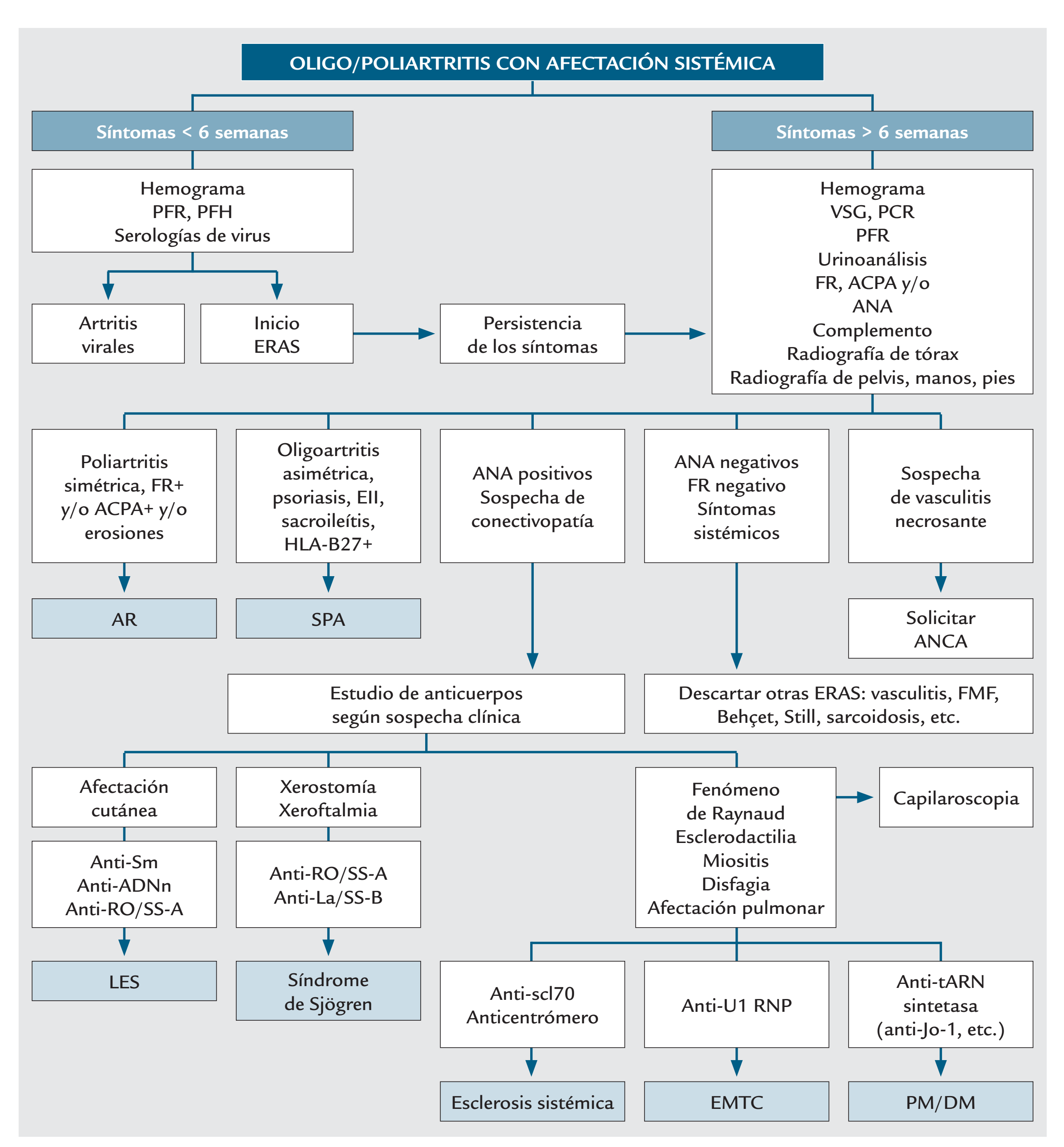


FIGURA 13.2 ■ Algoritmo diagnóstico en artritis de inicio y sospecha de enfermedad reumática autoinmune sistémica. ANA: anticuerpos antinucleares; ACPA: anticuerpo antipéptido citrulinado; ANCA: anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo; AR: artritis reumatoide; DM: dermatomiositis; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ERAS: enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas; FMF: fiebre mediterránea familiar; FR: factor reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; PCR: proteína C reactiva; PFH: pruebas de función hepática; PFR: pruebas de función renal; PM: polimiositis; SPA: espondiloartropatía; VSG: velocidad de sedimentación globular.

puede manifestarse con síntomas constitucionales, dolor articular o artritis, citopenias, linfadenopatía, exantema y ANA positivos, simulando una ERAS.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico se basa en una anamnesis y exploración física sistemáticas y una utilización adecuada y racional de las pruebas complementarias.

Anamnesis

La edad, el sexo y la historia familiar de los pacientes son importantes en el proceso diagnóstico. En general, las enfermedades reumáticas sistémicas afectan preferentemente a mujeres jóvenes y de mediana edad, las vasculitis a ambos sexos entre los 30-60 años y los síndromes periódicos a pacientes durante la infancia o adolescencia. Por otra parte, ciertas enfermedades reumáticas sistémicas son más prevalentes (AR, SS, LES) y se deberían considerar antes que aquellas que se presentan raramente (vasculitis, amiloidosis, etc.).

Al evaluar pacientes con artritis de inicio debemos conocer las características del comienzo del cuadro articular (brusco o insidioso), la evolución (patrón progresivo, intermitente o aditivo), la duración (carácter autolimitado o persistente) y si el paciente ha sufrido con anterioridad episodios similares. Asimismo, las claves diagnósticas pueden estar en los síntomas extraarticulares, por lo que se debe realizar una anamnesis dirigida a detectar afectación sistémica.

Exploración física

La exploración del aparato locomotor permite confirmar la presencia de artritis y determinar el patrón articular que puede ser orientativo. Es preciso realizar auscultación cardiopulmonar, palpación abdominal en busca de visceromegalias, exploración oftalmológica, neurológica y evaluación de la fuerza muscular. El examen de la piel puede revelarnos lesiones cutáneas prácticamente diagnósticas como el eritema malar, el eritema en heliotropo y la púrpura palpable u otras más inespecíficas, pero que evaluadas en un contexto global tienen utilidad diagnóstica (exantema, alopecia, telangiectasias, eritema nodoso, etc.).

Pruebas complementarias

Estudio analítico básico

Este estudio aporta información inespecífica, pero útil. La velocidad de sedimentación globular estará, por lo general, aumentada.

Sugieren enfermedad reumática autoinmune la presencia de citopenias en el hemograma, así como alteración de la función renal, hepática o el hallazgo de hematuria y/o proteinuria microscópica en el sedimento de orina.

Estudio de autoinmunidad

A pesar de que la determinación de los autoanticuerpos se utiliza habitualmente para la clasificación de las enfermedades autoinmunes, su estudio solo debe realizarse tras una sospecha inicial de proceso autoinmune. En toda artritis crónica, en especial si el cuadro clínico es compatible, está indicada la determinación del FR. Su presencia a títulos altos es sugestiva de AR. El ACPA es altamente específico para AR y particularmente útil en pacientes FR negativo en la fase precoz.

Los ANA se observan en numerosas enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas, y también en individuos sanos con frecuencias variables. Por tanto, su hallazgo aislado, especialmente a título bajo, no tiene significado clínico. No obstante, aunque la mayor parte de sus especificidades antigénicas son comunes a las diferentes enfermedades autoinmunes, algunas de ellas tienen una clara asociación con una enfermedad concreta y pueden ser de gran ayuda para la clasificación del paciente (véase Cap. 2: "Significado clínico de los autoanticuerpos en las enfermedades reumáticas sistémicas").

Los ANCA son marcadores serológicos útiles en el diagnóstico y clasificación de determinadas formas de vasculitis sistémicas necrosantes.

Estudios de imagen

La radiología convencional aportará escasa información en una artritis de inicio. La ecografía y la resonancia magnética son más útiles para detectar sinovitis o erosiones de forma precoz. La capilaroscopia es una técnica con alta sensibilidad para el diagnóstico precoz de ES en pacientes con fR. Queda fuera de los objetivos de este Capítulo analizar las técnicas de imagen a utilizar en manifestaciones viscerales concretas, que se tratarán en el Capítulo correspondiente. En la figura 13.2 se propone un algoritmo diagnóstico en artritis de inicio y sospecha de ERAS.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

De Sèze S, Ryckewaert A. El diagnóstico en Reumatología. Barcelona, Toray-Masson, 1980.

Firestein GS. Kelley's textbook of Rheumatology. Philadelphia, Elsevier, 2013.

Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. Lancet 2013; 382: 797-808.

Hochberg MC. Rheumatology. Philadelphia, Elsevier, 2011.

Ramos Casals M. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona, Masson, 2005.

14 DEBILIDAD MUSCULAR

G. GUTIÉRREZ GUTIÉRREZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La fuerza muscular indica la capacidad del sistema neuromuscular de desarrollar adecuadamente su función. La pérdida de esta función puede manifestarse en forma de debilidad parcial o *paresia*, o de debilidad total o *plejia.* La debilidad muscular también puede ser expresada por el paciente en forma de fatigabilidad, pérdida de destreza o torpeza.

EVALUACIÓN CLÍNICA

La finalidad de la exploración de la fuerza muscular es, en primer lugar, determinar si hay o no pérdida de fuerza y en qué grado. En segundo lugar, establecer la distribución de la debilidad; es decir, a qué estructura del sistema neuromuscular afecta (diagnóstico topográfico). Y, en tercer lugar, si es posible, orientar el diagnóstico etiológico o nosológico. Además, la cuantificación de la fuerza resulta útil en la evaluación evolutiva de una enfermedad.

La exploración del sistema motor es semicuantitativa. Hay cierto grado de variabilidad inter e intraobservador y depende en gran medida de la experiencia y la habilidad del clínico. Uno de los principales factores de confusión tiene que ver con que la fuerza generalmente se ejerce de forma voluntaria. La incapacidad o la falta de voluntad de colaborar por parte del paciente puede dar falsos positivos de debilidad.

La fuerza debe explorarse idealmente contra la del clínico. Hay variación individual en la fuerza dependiendo de las características del paciente, fundamentalmente el sexo, la actividad física y la edad. Como habitualmente la exploración la hace un clínico, las características de este también influyen.

La exploración realmente empieza haciendo entrar al paciente en la consulta, viendo cómo se levanta de la silla y camina. La exploración del sistema motor sigue con la inspección. La presencia de atrofia o hipertrofia musculares o movimientos anormales del músculo, como fasciculaciones o calambres, puede orientar el cuadro clínico de un paciente desde el primer momento. La palpación del músculo puede dar información sobre el tono muscular. Las lesiones de primera motoneurona, propias del sistema nervioso central, suelen acompañarse de elevación del tono muscular y de los reflejos de estiramiento tendinoso, excepto en la fase aguda, en la que estarán disminuidos. En las lesiones de segunda motoneurona o de nervio periférico, el músculo es hipotónico, se atrofia y los reflejos tienden a estar normales o reducidos. Cuando la debilidad se debe a una miopatía, no debería haber ningún otro signo de alteración del sistema nervioso más que la fuerza, aunque con el paso del tiempo aparecerá atrofia muscular. Se suele reservar el término amiotrofia para la atrofia muscular de origen neurógeno.

CUADRO 14.1
ESCALA DE FUERZA DEL MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC)

0: ausencia de contracción
1: contracción muscular visible sin movimiento articular
2: movimiento sin gravedad
3: movimiento contra gravedad
4–: fuerza leve contra resistencia
4: fuerza moderada contra resistencia
4+: fuerza intensa contra resistencia
5: fuerza normal

En las miopatías, los reflejos suelen estar disminuidos de manera proporcional a la debilidad.

La exploración de la fuerza tiene que ir dirigida a cada músculo, aunque hay algunas maniobras que permiten valorar un conjunto de músculos que realizan una función. Al levantarse de una silla, el paciente necesita contraer prácticamente todos los músculos de la cadera y de la rodilla, tanto extensores como flexores.

El músculo siempre debe explorarse contra una resistencia.

La escala de fuerza más utilizada es la del Medical Research Council (MRC). Consta de 6 grados, en los que se suele extender el grado 4 en 3 subtipos utilizando para ello + y – (cuadro 14.1).

La fuerza puede explorarse en cada uno de los músculos (tabla 14.1), aunque hay algunos movimientos en los que participa más de un músculo donde puede resultar difícil determinar cuál es el débil.

TOPOGRAFÍA DE LA DEBILIDAD MUSCULAR

La distribución de la debilidad permite establecer un patrón de afectación que, junto a otros hallazgos de la exploración, sugiere qué parte del sistema neuromuscular se encuentra alterado (tabla 14.2). Por tanto, el reumatólogo debe saber explorar no solo la fuerza sino también la sensibilidad y los reflejos.

Las *miopatías inflamatorias y tóxicas* suelen afectar inicialmente al músculo de manera generalmente simétrica y proximal. Los pacientes se quejarán de dificultad para mantener los brazos por encima de la cabeza, al peinarse, o al secarse el pelo, y para subir escaleras o levantarse de una silla. Una excepción a esta regla es la miositis con cuerpos de inclusión, que puede ser asimétrica y con afectación proximal y distal y típicamente de los flexores de los dedos. No hay que olvidar que también la mayoría de las miopatías hereditarias se manifiesta con debilidad simétrica y proximal.

Un grupo muscular poco estudiado, pero que da gran información en las miopatías inflamatorias, es el de los flexores del cuello. La debilidad de estos músculos suele corresponderse bien con la de los músculos respiratorios y permite monitorizar el riesgo de fallo respiratorio.

La *miastenia gravis* también puede presentarse con el mismo patrón (debilidad proximal y para la flexión del cuello. En esta enfermedad existe un fenómeno característico: la fatigabilidad. Se trata de la aparición o aumento de la debilidad con el ejercicio repetido, por lo que el paciente presenta una fuerza fluctuante.

En ocasiones es imposible atribuir la debilidad a la disfunción de una parte u otra del sistema neuromuscular y se debe recurrir a pruebas complementarias funcionales, como el electroneuromiograma, o de imagen (tomografía computarizada o resonancia).

La exploración de los reflejos tendinosos o miotáticos puede aportar información valiosísima sobre el estado del sistema nervioso (tabla 14.2).

ERRORES COMUNES Y SITUACIONES ESPECIALES

La exploración de la fuerza requiere experiencia y una práctica continua.

No se pueden explorar todos los músculos por cuestiones de tiempo y debe priorizarse, por tanto, según la sospecha clínica.

En las miopatías inflamatorias es recomendable explorar al paciente en ropa interior.

Registrar en vídeo la fuerza de un paciente puede resultar interesante para valoraciones evolutivas o cuando el patrón de debilidad es raro. De la misma manera, las atrofias o hipertrofias pueden fotografiarse. Siempre se debe obtener el consentimiento del paciente o de su representante legal.

El dolor impide valorar adecuadamente la fuerza. En esos casos se suele decir que existe impotencia funcional y es preferible plantear las dudas en el informe.

Intentar demostrar debilidad en un músculo muy fuerte es imposible si no se ejerce una fuerza muy intensa. Por ejemplo, es prácticamente inútil explorar la fuerza del tríceps sural manualmente. En muchas ocasiones, solo se podrá mostrar debilidad cuando se le pida al paciente que salte a la pata coja de puntillas sobre la pierna evaluada.

Los pacientes con debilidad por histeria o simulación suelen tener un trofismo y tono musculares conserva-

TABLA 14.1

Acción e inervación de los principales músculos

Acción	Músculo	Nervio	Segmento espinal
	Extremidad superior		
Elevación y abducción del brazo: fijación de la escápula	Trapecio	Espinal o accesorio (XI nervio craneal)	C1-C4
Empujar hacia delante con el brazo: fijación de la escápula	Serrato anterior	Torácico largo	C5-7
Adducción del brazo	Pectoral mayor, dorsal ancho	Pectorales Toracodorsal	C6-7 C6-8
Abducción del brazo	0-30°: supraespinoso 30-180°: deltoides	Supraescapular Axilar	C5-6
Rotación externa brazo	Infraespinoso	Supraescapular	C5-6
Flexión del codo	En supinación: bíceps y braquial En pronación: supinador largo	Musculocutáneo Radial	C5-6
Extensión del codo	Tríceps	Radial	C6-7
Pronación	Pronadores redondo y cuadrado	Mediano	C6-7
Extensión de la muñeca	Extensores del carpo (radial y ulnar)	Radial	C6-7
Flexión de la muñeca	Palmares mayor y menor	Mediano	C7-T1
Extensión de los dedos	Extensor común de los dedos	Radial	C7-8
Flexión de los dedos	Flexores comunes de los dedos	Mediano Cubital	C7-T1
Abducción del 2.° dedo	Primer interóseo dorsal	Cubital	C8-T1
Abducción del 5.° dedo	Abductor del 5.° dedo	Cubital	C8-T1
Abducción del pulgar con dorso en superficie plana	Abductor corto del pulgar	Mediano	C8-T1
	Extremidad inferior		
Flexión de la cadera	Iliopsoas Tensor fascia lata	Femoral Glúteo superior	L1-3 L4-S1
Extensión de la cadera	Glúteo mayor Isquiotibiales	Glúteo inferior	L5-S2
Adducción de la cadera	Adductores	Obturador	L2-4
Abducción de la cadera	Glúteos medio y menor, tensor fascia lata	Glúteo superior	L4-5*-S1
Extensión de la rodilla	Cuádriceps	Femoral	L2-4
Flexión de la rodilla	Semimembranoso Semitendinoso Bíceps (cabeza corta) Bíceps (cabeza larga)	Tibial Peroneo Tibial	L5-S2 L4-S1
Dorsiflexión (extensión) del pie	Tibial anterior	Peroneo profundo	L4-5*
Flexión del pie	Gemelos, sóleo	Tibial	S1*-2
Inversión del pie	Tibial posterior	Tibial	L5
Eversión del pie	Peroneos	Peroneo superficial	L5-S1

*Inervación preferentemente dependiente de esa raíz.

TABLA 14.2

Diagnóstico topográfico según los patrones de debilidad

Localización de la lesión	Distribución de la debilidad	Pérdida sensitiva	Reflejo miotático	Otros signos
Encéfalo	Hemicuerpo contralateral, al menos 2 de cara, es y ei no entiendo	Hemicuerpo contralateral	Aumentado (excepto en fase aguda)	Funciones superiores cerebrales
Nervio espinal	Miotoma	Dermatoma	Disminuido	Dolor irradiado
Plexo	Compleja, puede ser completa o incompleta	Generalmente sí	Disminuido	Dolor frecuente
Tronco nervioso	Músculos inervados	Generalmente sí	Disminuido	Dolor frecuente
Polineuropatía	Distal > proximal	En guante y calcetín	Generalmente disminuidos	Trastornos tróficos en piel y faneras
Unión neuromuscular	Bulbar, ocular, proximal. Puede ser cualquiera	No	No (salvo presinápticos)	Síntomas fluctuantes
Miopatía	Proximal	No	Proporcionales a la debilidad	Dermatológicas en dermatomiositis

dos, así como los reflejos. Aunque hay muchas formas de detectar una falsa debilidad, hay 2 pruebas clásicas: una es el test de Hoover, para las debilidades asimétricas de extremidades inferiores, que consiste en valorar la fuerza de un paciente en decúbito supino pidiéndole que levante una extremidad. En un paciente con debilidad, al intentar levantar una extremidad extenderá la otra haciendo fuerza contra la mano del explorador. En un paciente simulador o histérico esta presión no se notará. Otra prueba ingeniosa para detectar la debilidad en una mano o una extremidad superior es pedirle al paciente que cruce los dedos de una mano. Se le pedirá que levante rápidamente el dedo que el explorador señale. Para el paciente histérico o simulador será difícil saber cuál es el dedo falsamente parético.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Campbell WW. Motor Strengh and Power. DeJong's The Neurological Examination. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Obrien MD. Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System, 5st ed. London, Saunders, 2010.

Schünke M. Prometheus. Texto y atlas de anatomía. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2007.

15 SÍNDROME POLIMIÁLGICO

Z. ROSALES ROSADO ■ J.A. JOVER JOVER

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La polimialgia reumática (PMR) es una enfermedad reumática inflamatoria, de etiología desconocida, que afecta principalmente a individuos mayores de 50 años y que ocasiona dolor e impotencia funcional en cintura escapular y pelviana.

Se asocia a arteritis de células gigantes (ACG) con mayor frecuencia de lo que cabría esperar solo por azar. La PMR aparece en el 40-50% de los pacientes con ACG demostrada por biopsia, mientras que entre el 15-30% de los pacientes con PMR, en algún momento de su evolución, desarrolla ACG. Esta relación clínica sugiere que puedan ser distintas manifestaciones de una misma enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La PMR es relativamente frecuente en individuos mayores de 50 años y aumenta progresivamente con la edad. La edad media se encuentra situada alrededor de los 70 años y su prevalencia es de 2 a 3 veces mayor en mujeres que en varones.

La incidencia anual varía geográficamente. Es mayor en individuos de ascendencia escandinava (113/100.000 pacientes año en Noruega; 52,5/100.000 en Olmsted County, Minnesota, donde la población tiene ascendencia escandinava) y mucho menor en el sur de Europa (13/100.000 en Italia, 20/100.000 en Lugo). La incidencia en Japón es aún más baja que en Europa (< 2/100.000 pacientes mayores de 50 años).

ETIOPATOGENIA

La etiología de la PMR es desconocida. Se ha descrito agregación familiar en algunas series, lo que apunta a una base genética de la enfermedad. Algunos estudios han sugerido una incidencia cíclica con variación estacional, lo que podría indicar un desencadenante infeccioso o ambiental. Pero los resultados de múltiples estudios sobre diferentes agentes virales como desencadenantes no han sido concluyentes.

En biopsias sinoviales de hombro y de otras articulaciones afectadas en pacientes con PMR se han encontrado macrófagos y células T, fundamentalmente CD4+, infiltrando la membrana sinovial. Estos hallazgos son

similares a los encontrados en pacientes con ACG, pero de menor intensidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PMR se caracteriza típicamente por dolor, rigidez matutina e impotencia funcional en cintura escapular, cintura pelviana y cuello, con una distribución habitualmente simétrica. El dolor presenta un ritmo inflamatorio, lo que dificulta el descanso nocturno, y afecta con mayor frecuencia a la cintura escapular al inicio del cuadro (70-95% de los pacientes). La rigidez matutina es de, al menos, 30 min, aunque suele prolongarse varias horas. Se acompaña de impotencia funcional de cinturas; el paciente refiere dificultad para el aseo (p. ej., abrocharse el sujetador, subirse los calcetines, peinarse o afeitarse) e incluso para levantarse de la cama o darse la vuelta en ella. Sin embargo, durante la exploración física la movilización pasiva de ambas cinturas está conservada. Esta limitación del movimiento está condicionada por el dolor y, en ocasiones, por atrofia muscular secundaria al desuso si el cuadro clínico es más prolongado en el tiempo. En ocasiones hay dolor a la palpación muscular.

Puede aparecer el síndrome del túnel del carpo, así como artritis en rodillas, carpos y metacarpofalángicas. La artritis no es erosiva, su distribución puede ser asimétrica y habitualmente se resuelve con corticoides.

Algunos pacientes desarrollan una tumefacción en dorso de las manos, carpos, tobillos y tarsos que se denomina *pitting* edema. Se suele acompañar de otros síntomas de la PMR, aunque puede ser el síntoma inicial y se corresponde con la presencia de sinovitis y tenosinovitis en dichas regiones.

Hasta un 40% de los pacientes presenta sintomatología sistémica, que incluye malestar general, cansancio, depresión, anorexia, pérdida de peso y febrícula.

RESULTADOS DE LABORATORIO

El hallazgo más constante es la elevación de los reactantes de fase aguda. Lo más característico es una velocidad de sedimentación globular (VSG) en la primera hora por encima de 40 mm y, en algunos casos, por encima de 100 mm. Puede aparecer una PMR con valores de VSG inferiores a 40 mm, que suele suceder en pacientes con un síndrome menos grave y menos síntomas sistémicos, o en los que ya reciben corticoides o antiinflamatorios no esteroideos. La proteína C reactiva (PCR) se eleva también por encima de los límites normales. Se ha demostrado la correlación de la elevación de la interleucina 6 con la actividad de la enfermedad. Su determinación podría ser útil para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, pero en la mayoría de los laboratorios no está disponible y no se ha establecido su utilidad en la práctica clínica habitual.

Puede haber anemia normocítica junto con un recuento normal de leucocitos y plaquetas, aunque en ocasiones se observa trombocitosis como parte de la repuesta inflamatoria sistémica. Algunos pacientes presentan elevación de enzimas hepáticas, especialmente la fosfatasa alcalina, aunque es más frecuente en pacientes con ACG.

Las pruebas inmunológicas (anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos antipéptido citrulinado (anti-CCP) son típicamente negativas.

CUADRO 15.1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS FUNDAMENTALES DE POLIMIALGIA REUMÁTICA

- Edad > de 50 años
- Dolor y/o rigidez en cintura escapular, pelviana o ambas
- Rigidez matutina
- Elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR)
- Exclusión de otros diagnósticos
- Duración de los síntomas de al menos 2 semanas

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Hay varios grupos de criterios diagnósticos para PMR, pero ninguno de ellos ha sido validado completamente. Todos incluyen elevación de reactantes de fase aguda y síntomas clínicos, aunque definidos de manera ligeramente diferente. En el cuadro 15.1 se muestra una selección de los criterios diagnósticos fundamentales, comunes a casi todos los grupos propuestos. Podríamos añadir la rápida respuesta a corticoides, aunque no está presente en todos ellos.

En 2013 se publicaron los nuevos criterios EULAR/ACR de PMR, en los que, por primera vez, se incluyen un resultado inmunológico negativo y hallazgos ecográficos (bursitis o tenosinovitis en hombros y/o caderas uni o bilateralmente), aunque su utilidad en la práctica clínica está aún por demostrar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversas patologías reumatológicas y no reumatológicas pueden presentarse con una sintomatología similar a la

de una PMR primaria (síndrome polimiálgico). Dada la frecuencia de su asociación, en primer lugar hay que descartar la presencia de ACG. Los pacientes con PMR pura no presentan los hallazgos clásicos de la ACG, como por ejemplo la cefalea, el engrosamiento de la arteria temporal, la claudicación mandibular o la pérdida súbita de visión. Por tanto, en general, en pacientes sin síntomas craneales o sistémicos compatibles con ACG no se recomienda realizar biopsia de arteria temporal. Además de la ACG es preciso excluir otros diagnósticos antes de establecer el de PMR de forma definitiva, especialmente en pacientes menores de 50 años (cuadro 15.2).

Las artritis reumatoides (AR), especialmente las de inicio tardío, también pueden simular una PMR durante sus fases iniciales (AR de inicio polimiálgico). En estos casos, inicialmente predominan el dolor y la claudicación de las cinturas cervical, escapular y pelviana para, posteriormente, desarrollarse una poliartritis simétrica en pequeñas articulaciones de manos y pies, típica de esta patología. Puede resultar útil la determinación de los anticuerpos anti-CCP y del factor reumatoide, habitualmente negativos en la RMR aislada, así como la respuesta al tratamiento con corticoides (más rápida y completa en la PMR), para enfocar el diagnóstico.

El síndrome RS_3PE *(remitting symetrical seronegative synovitis with pitting edema)* es una poliartritis con edematización de las manos que está a caballo entre la PMR y la AR del anciano. Los pacientes suelen comenzar con un síndrome polimiálgico, pero en su evaluación inicial se suele evidenciar la presencia de artritis de pequeñas articulaciones de las manos con el característico edema difuso de estas, así como tenosinovitis de los flexores.

En pacientes con espondiloartropatía de inicio tardío también pueden aparecer síntomas proximales similares a los de la PMR junto con elevación de la VSG. Se diferencian por la presencia de otros hallazgos típicos de la espondiloartropatía (entesitis, dactilitis, uveítis anterior, sacroileítis radiológica o HLA-B27).

La artropatía por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado puede presentarse con una clínica demostrativa de PMR en determinados casos. La presencia de cristales de pirofosfato cálcico en líquido sinovial (si es posible obtenerlo), junto con hallazgos radiológicos característicos (condrocalcinosis), puede ayudar a enfocar el diagnóstico.

Se podría plantear el diagnóstico diferencial con afectaciones periarticulateres del hombro (bursitis, tendinopatías, capsulitis). En la PMR, el dolor es menos intenso mientras que en la bursitis o tendinitis no están presentes los síntomas constitucionales, ni las alteraciones de laboratorio y la afectación suele ser unilateral.

En las miopatías inflamatorias hay debilidad proximal con menor dolor que en la PMR. El diagnóstico lo establecen la elevación de las enzimas de destrucción muscular, el electromiograma alterado y la evidencia de miositis en la biopsia muscular.

En la fibromialgia hay dolor muscular, rigidez y cansancio. Son pacientes más jóvenes, con exploración física normal (salvo el dolor en puntos gatillo) y sin alteraciones analíticas.

Los pacientes con hipotiroidismo pueden presentar dolor, rigidez y artralgias. La disminución de los reflejos tendinosos, la T4 baja en sangre y la elevación de TSH (hormona estimulante de la tiroides) son propios del hipotiroidismo y no de la PMR. En el hiperparatiroidismo pueden aparecer rigidez y dolor proximal en ancianos, pero con elevación de PTH (hormona paratiroidea) e hipercalcemia.

No hay asociación demostrada entre PMR y tumores, pero en algunos pacientes con neoplasias (p. ej., mieloma múltiple) puede aparecer un síndrome paraneoplásico con dolor muscular difuso y artralgias que simula una PMR. Estos pacientes no responden a corticoides, pero sí al tratamiento del tumor.

CUADRO 15.2
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE POLIMIALGIA REUMÁTICA

- Enfermedades reumáticas inflamatorias:
  - AR de inicio en el anciano
  - ACG
  - S3RPE
  - Espondiloartropatía de inicio tardío
  - Condrocalcinosis
  - Otras vasculitis distintas de la ACG
  - Enfermedades del tejido conectivo de inicio tardío
  - Miositis (inflamatorias o por fármacos)
- Enfermedades reumáticas no inflamatorias:
  - Bursitis, tendinitis
  - Fibromialgia
- Enfermedades endocrinológicas:
  - Hipotiroidismo
  - Hiperparatiroidismo
- Enfermedades infecciosas:
  - Virales
  - Endocarditis infecciosa
  - Tuberculosis
- Depresión
- Tumores:
  - Sólidos
  - Hematológicos
- Enfermedad de Parkinson

ACG: arteritis de células gigantes; AR: artritis reumatoide.

CUADRO 15.3

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN EULAR/ACR PARA POLIMIALGIA REUMÁTICA (PMR)

- Rigidez matutina > 45 min (2 puntos)
- Dolor o limitación de movilidad de la cadera (1 punto)
- Factor reumatoide y/o anti-CCP negativos (2 puntos)
- Ausencia de dolor articular periférico (1 punto)
- Hallazgos ecográficos: al menos un hombro con bursitis subdeltoidea y/o tenosinovitis del bíceps y/o sinovitis glenohumeral (ya sea posterior o axilar) y, al menos, una cadera con sinovitis y/o bursitis trocantérea (1 punto); ambos hombros con bursitis subdeltoidea, tenosinovitis del bíceps o sinovitis glenohumeral (1 punto)

Un paciente con una puntuación ≥ 4 (≥ 5 si se tienen en cuenta los hallazgos ecográficos) puede clasificarse con el diagnóstico de PMR.

PRUEBAS DE IMAGEN

La radiografía simple raramente muestra alguna alteración en pacientes con PMR y, en comparación con otras técnicas de imagen, tiene poca utilidad.

En la ecografía, los hallazgos más frecuentes son la bursitis subacromio/subdeltoidea y la bursitis trocantérea de distribución bilateral, aunque no son específicos de la PMR. La ecografía ha demostrado similares sensibilidad y especificidad que la resonancia magnética para detectar estas alteraciones. Aunque no son patognomónicas de PMR, sí resultan muy demostrativas y útiles, especialmente cuando existen dudas diagnósticas. De hecho, como hemos reseñado previamente, en EULAR/ACR se han añadido como criterios ecográficos para el diagnóstico de la PMR (cuadro 15.3). También se han descrito bursitis en apófisis espinosas y sinovitis de articulaciones esternoclaviculares.

En la resonancia magnética se identifican similares hallazgos que en la ecografía.

Finalmente, la tomografía por emisión de positrones puede resultar útil para la identificación de vasculitis subyacente, en casos etiquetados de PMR con mala respuesta al tratamiento. En estos casos se detecta un aumento de captación en vasos de gran calibre (fundamentalmente aorta y sus ramas proximales), aunque las implicaciones clínicas no estén aún claras en todos los casos.

PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO GENERAL

La PMR se caracteriza por una rápida respuesta a dosis medias-bajas de corticoides, normalmente antes de 72 h. El objetivo terapéutico principal es el alivio de la sintomatología. El tratamiento no ha demostrado mejorar el pronóstico ni la prevención de la aparición de ACG.

Corticoides

La dosis de inicio debe estar entre 10 y 20 mg de prednisona (o equivalente) por vía oral al día, en dosis única por la mañana. Dependerá del peso del paciente, la gravedad de la clínica y la presencia de comorbilidades asociadas (diabetes mellitus, hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca) que puedan verse afectados por el uso de corticoides.

Posteriormente hay que mantener la dosis de prednisona con la que el paciente se encuentra asintomático entre 2 y 4 semanas antes de iniciar el descenso. El descenso debe ser lento y según la tolerancia del paciente hasta la dosis mínima necesaria para que permanezca asintomático. Pauta sugerida de bajada:

- Dosis > 15 mg/día: bajar 5 mg diarios cada 2-4 semanas.
- Dosis entre 10 y 15 mg/día: bajar 2,5 mg diarios cada 2-4 semanas.
- Dosis < 10 mg/día: bajar más lentamente, lo más sencillo es alternar dosis (p. ej., 10 y 7,5 mg a días alternos) cada 4-6 semanas.

Si no hay recidivas, el tratamiento durará, al menos, 1 año, aunque en casos especiales se puede intentar una pauta más corta.

En los pacientes refractarios tras 1 semana de tratamiento hay varias posibilidades:

- Aumentar 5 mg la dosis de prednisona semanalmente hasta mejoría o hasta un máximo de 30 mg/día; muy pocos pacientes requieren dosis mayores.
- Administrar metilprednisolona (40-120 mg) intramuscular, cada 3-4 semanas.
- Realización de infiltraciones intraarticulares con corticoides.
- Repartir la dosis de corticoides al paciente en 2 o 3 tomas diarias.

Si no hay respuesta a pesar de recibir dosis superiores a 30 mg/día de prednisona, habría que considerar la posibilidad de que exista otra patología subyacente o de que se trate de una PMR refractaria de inicio.

La recidiva se define como incremento del dolor y la rigidez matutina secundaria a la enfermedad y puede aparecer en el 25-50% de los pacientes. Puede suceder durante el período de mantenimiento, durante el de ba-

jada de dosis, especialmente cuando la dosis se baja demasiado rápido, o en pacientes que ya no están tomando corticoides. La pauta para seguir depende del momento de la evolución de la enfermedad:

- Si aparece tras la suspensión de los corticoides y se acompaña de aumento de los reactantes de fase aguda, se recomienda retomar la dosis que controló la enfermedad la primera vez. Si la clínica no es tan grave como en el primer brote se puede intentar controlar con una dosis menor.
- En pacientes que recidivan durante el tratamiento con corticoides suele ser suficiente con aumentar la dosis a la mínima que les mantiene controlados.
- Se pueden tratar las recidivas con una única inyección intramuscular de metilprednisolona (40-120 mg).

Resultados analíticos alterados sin clínica, esto es, incrementos en la VSG y/o PCR por encima del límite normal en un paciente asintomático, no suelen considerarse actividad de la enfermedad y no requieren modificaciones del tratamiento.

Fármacos ahorradores de corticoides

Se han empleado distintos fármacos inmunosupresores para el tratamiento de la PMR por varios motivos: pacientes refractarios de inicio, pacientes que necesitan dosis medias de prednisona durante un largo período de tiempo, pacientes con una o más recidivas, o necesidad de disminuir la dosis de prednisona y evitar así efectos adversos. El fármaco con el que se tiene una mayor experiencia en estos casos y que ha demostrado eficacia es el metotrexato a dosis de 10-20 mg semanales. Podrían emplearse también fármacos antipalúdicos, azatioprina o incluso anti-TNF. Hay varios estudios con infliximab y etanercept con resultados contradictorios sobre su utilidad en la PMR. Los anti-TNF parecen ser más eficaces en la enfermedad de larga evolución que en PMR de reciente comienzo.

Prevención de los efectos adversos de los corticoides

Se recomienda tomar las medidas oportunas para prevenir la osteoporosis corticoidea, así como la aparición o el descontrol de diabetes mellitus, hipercolesterolemia o hipertensión arterial. Valorar la realización de Mantoux y recomendar vacunación antigripal y antineumocócica.

PRONÓSTICO

En la mayoría de los pacientes la PMR tiene un curso limitado, siendo posible la suspensión de los corticoides en algún momento del seguimiento. Sin embargo, muchos pacientes requieren tratamiento corticoideo prolongado (2-3 años), a veces a dosis inferiores a 5 mg/día. En torno al 10% de los pacientes recaerá a los 10 años de terminar el tratamiento del brote inicial.

No hay evidencia de aumento de mortalidad en la PMR por la propia enfermedad, aunque sí de aumento de morbilidad secundaria al tratamiento prolongado con corticoides. Por eso es tan importante prevenir los efectos adversos de estos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, López-Díaz MJ, Miranda-Filloy JA, González-Juanatey C, Martín J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum 2009; 61(10): 1454-61.

Matteson EL; EULAR/ACR Study Group for Development of Classification Criteria for Polymyalgia Rheumatica. L15. EULAR/ACR 2012 classification criteria for polymyalgia rheumatica. Presse Med 2013; 42 (4 Pt 2): 543-6.

Salvarini C, Cantina F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Lancet 2008; 372: 234-45.

Salvarini C, Rueda J, González-Gay MA. Polymyalgia rheumatica. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases, 2012; 665-88.

Página deliberadamente en blanco

16 PANICULITIS

M.I. BIELSA MARSOL

CONTENIDO

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Las paniculitis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades en las que el proceso inflamatorio se centra en el panículo o tejido graso subcutáneo. El estudio de las paniculitis resulta siempre una tarea compleja, tanto para el clínico como para el patólogo, en gran medida debido a la escasa expresividad clínica y microscópica de los variados procesos que pueden involucrar al tejido graso. En la clínica, enfermedades de muy diverso origen, que tienen como diana esta estructura, presentan una manifestación común en forma de placas o nódulos inflamatorios, muchas veces dolorosos, que involucran la piel suprayacente de manera variable. Algunos datos clínicos, siempre sutiles, permiten a veces apuntar el origen de la paniculitis que casi siempre precisa de estudio microscópico. El patólogo, que agradece recibir una muestra generosa del tejido graso afectado (en este sentido es siempre preferible remitir una biopsia en huso, en lugar de una biopsia en sacabocado), también debe ser minucioso a la hora de interpretar los cambios microscópicos, casi siempre poco expresivos, de las paniculitis. Así pues, la correlación clinicopatológica, siempre importante en el estudio de las enfermedades inflamatorias de la piel, es, en el caso de las paniculitis, imprescindible. A lo largo de este Capítulo se irán dando las pistas, fundamentalmente clínicas, que nos pueden ayudar en la identificación del tipo de paniculitis y la enfermedad causante de esta.

La mayor parte de las clasificaciones propuestas para ordenar las paniculitis se basan en criterios histopatológicos. En esta revisión se recoge con alguna modificación la propuesta por Requena L et al de 2001 (tabla 16.1). Se reconocen 2 grandes grupos: por un lado, las de predominio septal y, por otro, las de predominio lobulillar. Debemos comprender que en las paniculitis el infiltrado inflamatorio involucra, en la mayor parte de las ocasiones, a las 2 principales estructuras del tejido graso, esto es, los septos de tejido conectivo que rodean los lóbulos de adipocitos (lobulillos). Sin embargo, suele predominar en una de estas 2 estructuras, por lo que el diagnóstico de predominio septal o predominio lobulillar no suele ofrecer muchas dificultades en un primer paso de la evaluación microscópica. En un segundo paso se debe determinar la presencia o ausencia de vasculitis, así como el tamaño del vaso afectado y la naturaleza de esta afectación. Finalmente, identificar la naturaleza del infiltrado inflamatorio y algunos otros datos microscópicos adicionales permite ordenar los diferentes procesos que afectan al tejido graso subcutáneo. Aunque los criterios microscópicos priman, como vemos, en la clasificación de las paniculitis no siempre estos cambios son tan evidentes en la pieza de biopsia, por lo que, en la práctica, es imprescindible la pericia del clínico para ayudar a establecer el diagnóstico definitivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SU CORRELACIÓN MICROSCÓPICA

Como ya se ha comentado, la lesión elemental a través de la cual se expresan en la piel los diferentes tipos de paniculitis, es el nódulo. A partir de aquí, ciertas carac-

TABLA 16.1

Clasificación histopatológica de las paniculitis

De predominio septal	
Con vasculitis	
Vasos pequeños	
■ Vénulas	Vasculitis leucocitoclástica
Vasos grandes	
■ Venas	Tromboflebitis superficial
■ Arterias	Poliarteritis nodosa cutánea
Sin vasculitis	
Linfocitos y plasmáticas (sobre todo)	
■ Con granulomas en septos	Necrobiosis lipioidica
■ Sin granulomas en septos	Esclerodermia
Histiocitos (sobre todo)	
■ Con mucina	Granuloma anular subcutáneo
■ Con fibrina	Nódulo reumatoide
■ Colágeno degenerado e histiocitos espumosos	Xantogranuloma necrobiótico
■ Granulomas radiales en septo	Eritema nodoso
De predominio lobulillar	
Con vasculitis	
Vasos pequeños	
■ Vénulas	Eritema nodoso leproso Fenómeno de Lucio Paniculitis netrofílica
Vasos grandes	
■ Arterias	Eritema indurado de Bazin Enfermedad de Crohn
Sin vasculitis	
Pocas o sin células inflamatorias	
■ Necrosis en el centro lóbulo	Paniculitis esclerosante
■ Con calcificación vasos	Calcifilaxis Oxalosis
■ Con cristales en adipocitos	Escleredema neonatorum
De predominio linfocitario	
■ Con infiltrado perivascular en la dermis	Paniculitis por frío
■ Con folículos linfoides y polvo nuclear de linfocitos	Paniculitis lúpica
De predominio netrofílico	
■ Con extensa necrosis y saponificación	Paniculitis pancreática
■ Con neutrófilos entre los haces de colágeno de la dermis profunda	Déficit de a1-antitripsina
■ Con bacterias, hongos y protozoos	Paniculitis infecciosa
■ Con cuerpos extraños	Paniculitis facticia
De predominio histiocitario (granulomatoso)	
■ Sin cristales en los adipocitos	Sarcoidosis subcutánea Paniculitis traumática Lipoatrofia
■ Con cristales en histiocitos o adipocitos	Necrosis grasa del RN Paniculitis postesteroidea
■ Con histiocitos citofágicos	Paniculitis gotosa
■ Con esclerosis de los septos	Paniculitis histiocítica citofágica Paniculitis postirradiación

RN: recién nacido.

terísticas clínicas como su localización, distribución (fig. 16.1), cambios en la piel suprayacente o bien la presencia de otras lesiones cutáneas acompañantes o síntomas sistémicos asociados, acabarán configurando el cuadro clínico que nos permitirá establecer una orientación diagnóstica.

La observación de nódulos dolorosos, que han aparecido en forma de un brote agudo-subagudo, localizados de forma bilateral y simétrica en la zona pretibial, obliga a pensar, como primera opción diagnóstica, en un eritema nodoso. Constituye la paniculitis más común y mejor caracterizada, siendo desde el punto de vista microscópico el prototipo de paniculitis de predominio septal. Puede ocurrir a cualquier edad y afecta a ambos sexos. Puede acompañarse de fiebre, artralgias y mal estado general; además se asocia a una amplia variedad de enfermedades sistémicas (tabla 16.2). Cuando curan, las lesiones adquieren una apariencia tipo hematoma y no suelen ulcerarse. Una variante de eritema nodoso, de curso más crónico, es la llamada paniculitis subaguda, nodular, migratoria, en la que los nódulos, casi siempre de distribución unilateral, progresan en dirección centrífuga dejando un centro claro.

Cuando los nódulos inflamatorios se asientan en la cara posterior del tercio inferior de las piernas, el diagnóstico más probable es el de eritema indurado (de Bazin). En este caso, los nódulos y, muchas veces también placas, siguen un curso tórpido y tienen tendencia a confluir y ulcerarse. De forma característica afecta a las mujeres de mediana edad. En la microscopia corresponde a una paniculitis de predominio lobulillar con vasculitis que afecta a arterias o venas. El termino "vasculitis nodular" se considera en la actualidad sinónimo al de eritema indurado, ya que ambos hacen referencia a la misma entidad clinicopatológica que puede tener diversas causas, entre ellas la tuberculosis. En algunos pacientes se ha demostrado la presencia de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en las lesiones, lo que aclara, en estos casos, su origen tuberculoso. Pero, en más de la mitad de los casos, no es posible identificarlo, siendo entonces idiopático o bien inducido por otros agentes infecciosos o fármacos.

Episodios de eritema e inflamación en la cara laterointerna del tercio inferior de las piernas, asociados a endurecimiento e hiperpigmentación de la piel, resultan característicos de la paniculitis esclerosante, también llamada lipodermatoesclerosis, que usualmente se asocia a insuficiencia venosa crónica. Esta es una paniculitis frecuente en la práctica clínica, en cuyas fases más iniciales predominan el dolor y la inflamación, por lo que es, en estos momentos, cuando el diagnóstico diferencial con otras paniculitis resulta más difícil. Su localización, curso crónico y, sobre todo, su evolución hacia el endu-

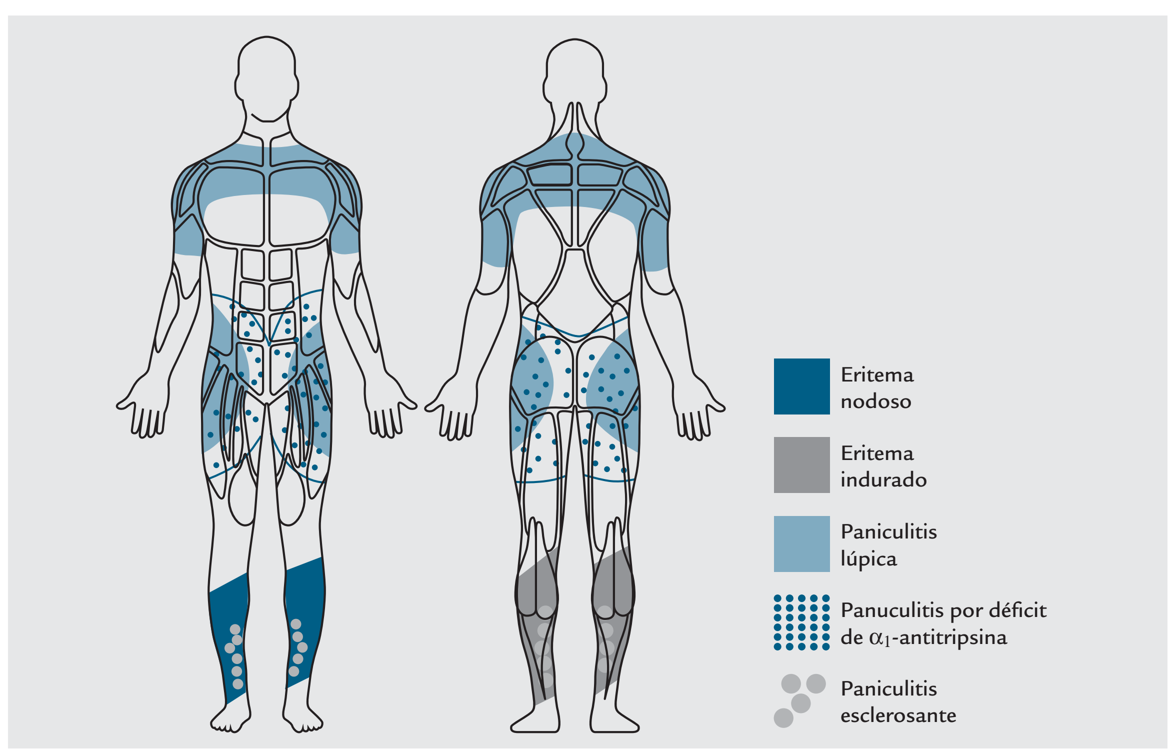


FIGURA 16.1 ■ **Distribución de las lesiones en las paniculitis más frecuentes.** Tomada de Patterson JW. Paniculitis. En: Dermatology. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Mosby (Elsevier), 2008. pp. 1515-51.

recimiento y la esclerosis progresiva de la piel, a la vez que esta se pigmenta como consecuencia del depósito de hemosiderina, constituyen las claves para sospechar el diagnóstico. En la microscopia se puede observar una combinación de paniculitis mixta (septal y lobulillar), necrosis del lobulillo, fibrosis de los septos, congestión capilar, trombosis, esclerosis hialina y formación, ya en las fases más tardías, de cambios lipomembranosos que resultan muy característicos, aunque no son exclusivos de esta entidad. Algunos autores han propuesto que la observación de este tipo de paniculitis esclerosante en pacientes con esclerosis sistémica podría ser un marcador de riesgo para desarrollar hipertensión pulmonar. Sin embargo, no se han publicado otros estudios que permitan refrendar dicha afirmación.

Otra paniculitis, menos frecuente, que también puede presentarse en forma de nódulos inflamatorios en las piernas es la paniculitis pancreática. Pueden ser únicos o múltiples y, a veces, también asientan en el abdomen, el tórax, los brazos o el cuero cabelludo. En ocasiones se acompañan de fiebre, artritis o dolor abdominal, y pueden preceder a la enfermedad pancreática con la que se asocian (pancreatitis aguda o crónica, carcinoma pancreático) entre 1 y 7 meses. A veces fluctúan y se ulceran drenando un líquido oleoso. A diferencia del resto de paniculitis, los cambios microscópicos son, en este caso, sumamente característicos, por lo que la biopsia es diagnóstica casi siempre. Es una paniculitis de predominio lobulillar, con inflamación rica en neutrófilos, necrosis de la grasa y depósito de un material homogéneo y basófilo debido a la saponificación de la grasa por sales de calcio.

Cuando los nódulos inflamatorios sugestivos en la clínica de una paniculitis asientan fuera de las piernas se debe pensar fundamentalmente en el diagnóstico de paniculitis lúpica. También llamada lupus eritematoso (LE) profundo, constituye una manifestación cutánea específica de LE muy poco frecuente y se incluye dentro del grupo de lesiones definidas como LE cutáneo crónico, ya que, como es común a todas ellas, tiene una evolución tórpida y deja cicatriz, en este caso una depresión muy característica de la piel que, a veces, puede constituir la clave del diagnóstico. Como también es propio de este subgrupo de LE cutáneo, la mayor parte de los pacientes con una paniculitis lúpica tienen enfermedad limitada a la piel y solo algunos de ellos presentarán otras complicaciones viscerales y cumplirán criterios de LE sistémico. Se ha descrito con más frecuencia en las mujeres en la

TABLA 16.2

Causas de eritema nodoso

Incidencia	Causa	Comentario
Más frecuente	Idiopático	30-50% de los casos Constituye el grupo más amplio
	Infección estreptocócica, sobre todo, del tracto respiratorio	La causa infecciosa más frecuente
	Otras infecciones: ■ Gastroenteritis bacteriana *(Yersinia, Salmonella, Campylobacter)* ■ Infecciones virales del tracto respiratorio superior ■ Coccidioidomicosis	La infección representa en conjunto un tercio o más de los casos En la coccidioidomicosis, el eritema nodoso se asocia a una más baja incidencia de enfermedad diseminada
	Fármacos	Sobre todo estrógenos y anticonceptivos orales También sulfonamidas, penicilina, bromuros y compuestos yodados
	Sarcoidosis (síndrome de Löfgren)	10-20% de los casos, según algunas series
	Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn > colitis ulcerosa
Infrecuente	Infecciones menos frecuentes: ■ Brucelosis ■ *Chlamydia pneumoniae* o *trachomatis* ■ *Mycoplasma neunomiae* ■ Tuberculosis ■ Hepatitis B* ■ Histoplasmosis	
	Dermatosis neutrofílica Enfermedad de Behçet Síndrome de Sweet	El eritema nodoso en la enfermedad de Behçet es más similar al eritema indurado
	Embarazo	
Raro	Infecciones raras: ■ Gonococia ■ Meningococemia ■ *Escherichia coli* ■ Pertusis ■ Sífilis ■ Enfermedad por arañazo de gato ■ Infección por VIH ■ Blastomicosis ■ Giardiasis	El eritema nodoso leproso es una enfermedad distinta que se caracteriza por una vasculitis de pequeño vaso
	Neoplasias, en especial, leucemia mieloide aguda, enfermedad de Hodgkin	Puede compartir semejanzas con el síndrome de Sweet

*También se ha asociado el eritema nodoso a la vacuna de la hepatitis B.Tomada de Patterson JW. Paniculitis. En: Dermatology. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Mosby (Elsevier), 2008. pp. 1515-51. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

edad media de la vida y un dato clásico es el desarrollo o agravamiento de este tipo paniculitis tras un traumatismo. Como ya se ha comentado, además de la depresión que deja al curar, es peculiar de este tipo de paniculitis su localización. Las lesiones tienen predilección por la región proximal de las extremidades, los hombros, las nalgas, la cara y, con menos frecuencia, el tronco y el cuero cabelludo. Muy inusual resulta la afectación de territorios como la mama y la región orbicular. Si asienta en la mama, la clínica puede inducir a pensar en un proceso neoplásico y si afecta a la región orbicular se manifiesta en forma de un edema palpebral persistente de difícil y

amplio diagnóstico diferencial. En la piel suprayacente al nódulo se puede ver un leve eritema, lesiones de LE discoide u, ocasionalmente, necrosis y ulceración. Los hallazgos microscópicos son bastante característicos, aunque no específicos. Es una paniculitis lobulillar con un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario, el cual puede formar verdaderos folículos linfoides con centros germinales y células plasmáticas en la periferia. Otros hallazgos, también bastante característicos pero infrecuentes, son la presencia de polvo nuclear entre el infiltrado linfocitario, la hialinización (esclerosis o excesiva formación de colágeno) alrededor de los adipocitos, los septos y, a veces, los vasos, las calcificaciones e, incluso, abundantes eosinófilos en el infiltrado. El linfoma T subcutáneo tipo paniculitis, un tipo de linfoma cutáneo de células T muy infrecuente, puede compartir muchos de estos cambios, lo que puede complicar su distinción. En los casos de difícil interpretación puede resultar de ayuda el hallazgo de depósitos de mucina entre los haces de colágeno, la observación de cambios inflamatorios en la epidermis y dermis propios de LE o bien la demostración del depósito de inmunoglobulinas en la unión dermoepidérmica mediante IFD.

Una paniculitis similar en la clínica y microscopia a la que acabamos de describir puede verse de forma excepcional en el contexto de una dermatomiositis. Sin embargo resulta mucho más frecuente en esta enfermedad la paniculitis asociada a calcificaciones en el músculo y los tejidos blandos profundos.

Por extensión, es frecuente que la grasa participe en el trastorno escleroso propio de la esclerodermia, tanto en la forma sistémica como en la localizada en sus diferentes variantes (morfea generalizada, morfea lineal, fascitis eosinofílica, morfea panesclerótica de la infancia). De forma primaria y exclusiva, el tejido adiposo se afecta en la llamada morfea subcutánea, que en la clínica se manifiesta, muchas veces, a modo de una lesión única, con frecuencia localizada en la parte alta del tronco junto a la columna vertebral. La piel suprayacente puede tener un aspecto normal o bien ser atrófica o estar endurecida, pero casi siempre se mostrará deprimida y adherida a los planos profundos. Desde el punto de vista microscópico, cuando la esclerodermia afecta a la grasa ocasiona una paniculitis septal con una importante fibrosis y engrosamiento de los septos, que se disponen de forma paralela a la epidermis y, en las lesiones más activas, agregados de células inflamatorias en la unión de los septos con el lobulillo, constituidos por linfocitos y células plasmáticas.

La observación de nódulos inflamatorios en las piernas junto a una *livedo reticularis* y ulceraciones es propia de la poliarteritis nodosa cutánea. Esta variante de vasculitis cutánea, que afecta a las arterias y arteriolas de los septos del tejido adiposo, debe distinguirse de las lesiones cutáneas que pueden aparecer en el 10-15% de los pacientes con una poliarteritis nodosa sistémica, casi siempre en forma de pápulas purpúricas de vasculitis leucocitoclástica que afecta a la dermis alta o ulceraciones en las extremidades inferiores. En la poliarteritis nodosa cutánea puede haber síntomas constitucionales acompañantes como fiebre baja, artralgias, mialgias y fatiga, pero es característica la ausencia de complicaciones sistémicas. En algunos pacientes, no obstante, se ha descrito el desarrollo de afectación renal leve, crioglobulinemia, neuropatía periférica o la evidencia serológica de infección por el virus de la hepatitis B.

En los niños y en el contexto de un descenso rápido de glucocorticoides sistémicos, ya sea prednisona oral, dexametasona o metilprednisolona intravenosa, pueden aparecer lesiones nodulares en las mejillas, los brazos y el tronco debidos a una paniculitis postesteroidea. Se trata de una paniculitis lobulillar con linfocitos, macrófagos y células gigantes multinucleadas, y es característica la observación de cristales en los adipocitos y las células multinucleadas.

Otras paniculitis más infrecuentes son la paniculitis por déficit de α_1-antitripsina y la neutrofílica. En la paniculitis por déficit de α_1-antitripsina, los nódulos, muchas veces de tinte purpúrico, se ulceran y drenan. Pueden asentarse en cualquier zona de la piel, pero lo hacen sobre todo en la porción proximal de las extremidades y el tronco. En la microscopia traducen una paniculitis lobulillar o mixta en la que los septos y la dermis muestran de forma característica una necrosis licuefaciente. La paniculitis neutrofílica, que para algunos autores debería denominarse síndrome de Sweet subcutáneo, es una paniculitis de predominio lobulillar cuyo infiltrado inflamatorio es rico en neutrófilos, que se ha descrito sobre todo en el contexto de trastornos mieloides (leucemia mieloide, síndromes mielodisplásicos), y con menos frecuencia en artritis reumatoide y en pacientes con melanoma tratados con inhibidores del BRAF. Debería distinguirse de una paniculitis infecciosa y, en el caso de asociarse a un trastorno mieloide, de una leucemia cutis (leucémide).

Finalmente, la gota puede de forma excepcional presentarse como una paniculitis inflamatoria, sola o junto a artritis, que se desencadena tras el depósito de los cristales de ácido úrico en el tejido adiposo, dando lugar a una paniculitis de tipo lobulillar con una reacción granulomatosa alrededor de los cristales de urato.

TRATAMIENTO

CUADRO 16.1

USO DEL YODURO POTÁSICO

SOLUCIÓN SATURADA DE YODURO POTÁSICO

- 1.000 mg/ml
- El cuentagotas debe calibrarse para:
  - 0,3 ml (300 mg)*
  - 0,6 ml (600 mg)
- En adultos y niños mayores, dosis habitual 300 mg 3 veces al día (se puede dar una dosis de inicio inferior durante 2-3 días)
- En niños pequeños, dosis habitual 150 mg 3 veces al día
- La solución de yodo puede mezclarse con zumo o agua para suavizar el intenso sabor amargo
- Puede cristalizar a temperaturas frías, pero los cristales se disuelven fácilmente agitando el frasco. Desechar si adquiere una tonalidad amarronada

EFECTOS SECUNDARIOS DEL YODURO POTÁSICO

- Agudos: náuseas, eructos amargos, salivación excesiva, urticaria, angioedema, vasculitis de pequeño vaso
- Crónicos: aumento de tamaño de las glándulas salivales y lagrimales, erupción acneiforme, yododerma, hipotiroidismo, hipercalcemia, hipertiroidismo ocasionalmente

*0,3 ml = 10 gotas del cuentagotas calibrado.

Dependerá, en esencia, del origen de la paniculitis. Si la paniculitis se desarrolla en el contexto de una pancreatitis, un déficit de α_1-antitripsina, una dermatomiositis o una poliarteritis nodosa cutánea, el tratamiento será el de la enfermedad de base. La paniculitis lúpica se trata como el resto de las manifestaciones cutáneas específicas de LE y los antipalúdicos son los fármacos de primera elección. El eritema nodoso, el eritema indurado (no asociado a tuberculosis) y en la fase mas inflamatoria de la paniculitis esclerosante, el tratamiento más eficaz es el yoduro potásico (cuadro 16.1), si bien también se han utilizado los salicilatos y los antiinflamatorios no esteroideos. En caso de que la causa del eritema indurado sea *M. tuberculosis* debería plantearse la posibilidad de terapia antituberculosa. La paniculitis neutrofílica responde rápidamente a los glucocorticoides orales.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Cohen PR. Subcutaneous Sweet's syndrome: a variant of acute febrile neutrophilic dermatosis that is included in the histopathologic differential diagnosis of neutrophilic panniculitis. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 927-8.

Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Yazawa N, Tamaki K. Sclerosing panniculitis is associated with pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Br J Dermatol 2005; 153: 579-83.

Martens PB, Moder KG, Ahmed I. Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. J Rheumatol 1999; 26: 68-72.

Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 163-83.

Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 325-61.

Walsh SN, Santa Cruz DJ. Lipodermatosclerosis: a clinicopathological study of 25 cases. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 1005-12.

Sección 3

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: MANEJO DE LAS PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS

EDITORA – M. JOSÉ CUADRADO LOZANO

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

17 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL LUPUS ERITEMATOSO

A. GUILABERT VIDAL

CONTENIDO

NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN

La piel es uno de los órganos más frecuentemente afectados en el lupus eritematoso sistémico (LES). Hasta un 75% de los pacientes presentará algún tipo de manifestación cutánea a lo largo de su enfermedad. El diagnóstico correcto de dichas lesiones es de crucial importancia, no solo porque puede facilitar el diagnóstico de LES —frente a otras dermatosis sin repercusión sistémica— sino porque, además, proporciona una valiosa información acerca del pronostico del paciente. Las lesiones cutáneas del LES son un problema en sí mismo, ya que, además de generar sintomatología, pueden producir cicatrices inaceptables que producen un impacto psicológico importante en el paciente que no se debe subestimar.

Las lesiones y entidades dermatológicas que pueden aparecer en el LES son innumerables (cuadro 17.1). No obstante, desde un punto de vista académico —aunque sin duda también práctico— podemos clasificarlas en 2 grandes grupos: *lesiones específicas* y *lesiones inespecíficas.* El criterio general para clasificar a una lesión cutánea como específica radica en su sustrato histopatológico. De este modo, las lesiones clínicamente compatibles, generalmente fotosensibles, que presentan una dermatitis de interfase en la histología se consideran lesiones específicas. Además presentan positividad variable en la inmunofluorescencia directa. Las lesiones específicas son englobadas dentro del concepto de *lupus eritematoso cutáneo* (LEC). Cabe recordar que el LEC precede al diagnóstico de LES en un 25% de los casos. Por tanto, el reconocimiento de las lesiones específicas desde el punto de vista clinicopatológico es fundamental en la práctica clínica, ya que, como se comentará más adelante, el diagnóstico diferencial dermatológico es amplio. Las lesiones inespecíficas, por su parte, no son exclusivas del LES y pueden observarse en otros procesos, fundamentalmente autoinmunitarios. Generalmente, su presencia traduce actividad del LES y, por tanto, obliga al especialista a revaluar activamente al paciente en busca de datos clínicos de afectación en otro órganos.

LESIONES CUTÁNEAS ESPECÍFICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO

Lupus eritematoso cutáneo agudo

Clínicamente, LEC agudo (LECA) significa LES en el 100% de los casos (tabla 17.1). Puede ser localizado o generalizado. El clásico ejemplo de LECA localizado es

CUADRO 17.1

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS DEL LUPUS ERITEMATOSO

LESIONES ESPECÍFICAS

Lupus eritematoso cutáneo agudo
- Localizado
- Generalizado
- Ampolloso (tipo necrolisis epidérmica tóxica)

Lupus eritematoso cutáneo subagudo
- Anular
- Psoriasiforme
- Ampolloso (síndrome de Rowell)
- No clasificable

Lupus eritematoso cutáneo crónico
- Lupus discoide
  - "Clásico" localizado
  - "Clásico" generalizado
  - Hipertrófico o verrucoso
  - De mucosas
  - Palmoplantar
  - Liquenoide
- Paniculitis lúpica
- Perniosis lúpica[a]

Lupus eritematoso cutáneo intermitente
- Lupus tumidus[b]

LESIONES INESPECÍFICAS

Vasculares
- Vasculitis
  - De pequeño vaso
  - De mediano vaso
- Vasculopatía cutánea microtrombótica (generalmente asociada a síndrome antifosfolipídico)

No vasculares
- Alopecia no cicatricial
- Esclerodactilia
- Calcinosis cutis
- Urticaria
- Mucinosis papulonodular
- Pustulosis amicrobiana de los pliegues
- Urticaria
- Lupus eritematoso sistémico ampolloso[c]
- Acantosis nigricans

[a]El autor incluye a la perniosis lúpica en el grupo de las lesiones específicas dado que es una lesión exclusiva del lupus eritematoso, aunque la presencia de dermatitis de interfase no es constante.
[b]El autor incluye al lupus tumidus dentro de las lesiones específicas del lupus recogiendo la tendencia académica actual, aunque las lesiones del lupus tumidus carecen de dermatitis de interfase en la inmensa mayoría de los casos y virtualmente no existe asociación con lupus eritematoso sistémico. El lupus tumidus se incluye dentro del espectro del lupus eritematoso cutáneo debido a su fotosensibilidad, similitudes histopatológicas e inmunopatológicas y su excelente respuesta a los antipalúdicos.
[c]El lupus eritematoso sistémico ampolloso no presenta dermatitis de interfase en la histología, pero su asociación a lupus eritematoso sistémico es del 100%.

TABLA 17.1

Características inmunológicas y asociación a lupus eritematoso sistémico de las variantes de lupus eritematoso cutáneo (LEC)

	ANA (%)	Anti-Ro (%)	HLA-DR3 (%)	≥ 4 criterios ACR (%)
LECC	19	8	20	11
LECS	50	80	80	50
LECA	100	15	20	100

ANA: anticuerpos antinucleares; LECA: lupus eritematoso cutáneo agudo; LECC: lupus eritematoso cutáneo crónico; LECS: lupus eritematoso cutáneo subagudo.

el famoso eritema "en alas de mariposa", que se puede llegar a observar hasta en un 50% de todos los pacientes con LES, especialmente en pacientes jóvenes (fig. 17.1). Esta lesión tan icónica del LES consiste en una erupción extremadamente fotosensible consistente en máculas o placas infiltradas que confluyen sobre las mejillas y el dorso de la nariz y que, característicamente, respeta los surcos nasolabiales. En ocasiones, la erupción se extiende hacia la frente o el escote. La forma generalizada es menos frecuente y consiste en un exantema fotosensible maculourticarial que afecta primariamente a zonas fotoexpuestas, pero que puede llegar a extenderse a la práctica totalidad del tegumento. Esta forma clínica se ve acompañada no solo de mal estado general y afectación de otros órganos, sino frecuentemente también por lesiones cutáneas inespecíficas, como por ejemplo alopecia no cicatricial, úlceras orales o púrpura. En raras ocasiones, el daño cutáneo es masivo y se produce necrosis cutánea extensa del tipo necrólisis epidérmica tóxica (LECA ampolloso).

Lupus eritematoso cutáneo subagudo

El LEC subagudo (LECS) se caracteriza por brotes de lesiones simétricas en áreas fotoexpuestas (el escote, la parte alta de la espalda, los hombros o las caras extensoras de los brazos y manos) que no dejan cicatriz. A diferencia del LECA y el lupus discoide, el LECS no afecta virtualmente nunca a la cara. Hay casos de afectación de prácticamente todo el tegumento. Como es obvio, los pacientes tienden a presentar brotes de LECS fundamentalmente en primavera y verano. Clásicamente se describen 2 patrones: el anular, consistente en placas anulares eritematodescamativas (fig. 17.2), y el psoriasiforme. Sin embargo, en la experiencia del autor, multitud de casos de LECS no encajan en ninguna de estas 2 descripciones clínicas. Ocasionalmente se observan erosiones, vesículas o ampollas en las lesiones anulares del LECS, lo que corresponde al llamado *síndrome de Rowell* (fig. 17.3). El LECS se puede desencadenar por fármacos, como por ejemplo la terbinafina, la hidroclorotiazida, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del calcio, inhibidores de la bomba de protones o fármacos anti-TNF, entre otros. Por tanto, ante un paciente afectado de LECS, lo primero que se debería descartar es la introducción reciente de alguno de estos fármacos, ya que el tratamiento en estos casos radica en la retirada del medicamento sospechoso.

Los pacientes con LECS presentan alteraciones inmunológicas como hipocomplementemia (20%), anticuerpos antinucleares (ANA) (60-80%) y presencia característica de anticuerpos anti-Ro (también en los casos desencadenados por fármacos). Aproximadamente el 50% de los pacientes con LECS cumplirá formalmente criterios de LES. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes nunca desarrollará una enfermedad sistémica grave. En el sentido inverso, el 10-15% de los pacientes con LES presentará lesiones de LECS. Los síntomas extracutáneos más reportados en el LECS son las artralgias (10-36%). También son frecuentes las alteraciones hematológicas leves, en especial la linfopenia (41%). Inusualmente pueden desarrollarse manifestaciones renales (9%) o serositis (12,5%). En un 20% de casos, un mismo paciente con LECS también puede presentar otras formas de LEC



FIGURA 17.1 ■ Eritema en “alas de mariposa” en una paciente con un brote de lupus eritematoso sistémico. Obsérvese la ausencia de afectación de los surcos nasolabiales.



FIGURA 17.2 ■ Forma anular del lupus eritematoso cutáneo subagudo.



FIGURA 17.3 ■ Lesiones anulares con vesiculación y erosiones propias del lupus eritematoso cutáneo subagudo "ampolloso" o síndrome de Rowell.

en la evolución clínica (p. ej., lupus discoide o perniosis lúpica). En cuanto a asociaciones del LECS con otras enfermedades autoinmunitarias, cabe resaltar fundamentalmente el síndrome de Sjögren, con el cual comparte los anticuerpos anti-Ro como marcador serológico.

Lupus eritematoso cutáneo crónico

El concepto de LEC crónico (LECC) comprende una serie de lesiones específicas del LES que se caracterizan por un curso crónico y tendencia a la atrofia cutánea y cicatriz, en contraposición al LECA y LECS que se resuelven sin dejar cicatrización residual. El lupus discoide clásico localizado es la forma de LEC más frecuente en la práctica clínica dermatológica. Se trata de placas eritematosas ovaladas o redondeadas con hiperqueratosis central (escama) adherente que se introduce mediante espículas en los folículos pilosos dilatados (fig. 17.4). Generalmente afectan a la cara (frente, cejas, nariz, labios y pabellones auriculares). Estas lesiones se resuelven dejando cicatriz, atrófica o hipertrófica, hipo o hiperpigmentación y telangiectasias. De hecho, el termino *lupus* (lobo) eritematoso procede del carácter mutilante de estas lesiones en la región facial (fig. 17.5). En ocasiones interesa el cuero cabelludo produciendo alopecia cicatricial irreversible. Las áreas cicatriciales crónicas pueden ser lugar de aparición de carcinomas escamosos agresivos. Cuando las lesiones se extienden a áreas fotoexpuestas por debajo del cuello hablamos de lupus discoide clásico generalizado. El lupus discoide puede afectar también a mucosas, especialmente la mucosa oral. Otras variantes raras, sin significación pronóstica definida, son el lupus discoide palmoplantar, hipertrófico o verrucoso y liquenoide. La mayoría de pacientes con lupus discoide localizado (> 95%) no presentará nunca criterios de LES. Únicamente los pacientes con lupus discoide generalizado parecen tener más riesgo de desarrollar enfermedad sistémica (20%). Hasta un 25% de los pacientes con LES presenta lupus discoide.

La paniculitis lúpica consiste en nódulos subcutáneos dolorosos que se resuelven dejando cambios atróficos que se manifiestan clínicamente como áreas lipoatróficas (fig. 17.6). La piel suprayacente puede presentar datos que evidencien lupus discoide. La existencia concomitante de lesiones de lupus discoide genuinas en otras localizaciones es frecuente (70%). Las lesiones exhiben un carácter asimétrico y afectan a la cara, la región extensora de los brazos, las mamas, los muslos o los glúteos. Hasta un 30% de estos pacientes presenta criterios de LES, pero la afectación sistémica relevante es rara. La incidencia de la paniculitis lúpica en el LES es del 3%.



FIGURA 17.4 ■ Paciente afectada de lupus discoide "clásico" localizado.



FIGURA 17.5 ■ Representación pictórica del lupus discoide "clasico". Obsérvese el carácter mutilante del lupus discoide en la historia natural de la enfermedad, lo que llevo a los primeros médicos que lo describieron en el siglo xix a compararlo con el lupus vulgar (tuberculosis cutánea). En ambos procesos la destrucción de tejidos faciales hace que el paciente se asemeje a un lobo.

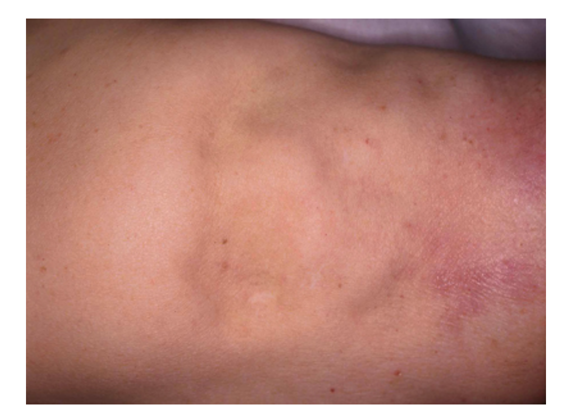


FIGURA 17.6 ■ Lesiones de paniculitis lúpica evolucionada.



FIGURA 17.7 ■ Perniosis lúpica que afecta a los dedos de las manos.

La perniosis lúpica se caracteriza por la persistencia, a diferencia de la perniosis convencional o "sabañones", de pápulas y placas eritematovioláceas sobre piel acra expuesta al frío (dedos de manos y pies, plantas, pabellones auriculares, punta nasal, rodillas o codos) (fig. 17.7). Las lesiones evolucionan hacia placas atróficas con cicatrización y telangiectasias, de ahí su inclusión en el grupo del LECC. Frecuentemente se fisuran, provocando dolor y dificultades en las actividades diarias. Hasta un 20% de pacientes con perniosis lúpica desarrollan LES, en especial aquellos con lupus discoide clásico concomitante. La perniosis lúpica presenta también una importante asociación con el LECS (25%), por lo que no es infrecuente que un mismo paciente presente LECS en la época estival y perniosis lúpica en las temporadas de frío.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LESIONES ESPECÍFICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO

El eritema en "alas de mariposa" se confunde frecuentemente con la dermatitis seborreica —que afecta a pliegues nasolabiales—, la rosácea —presenta pápulas y pústulas—, dermatitis de contacto de la cara —eccema pruriginoso—, erisipela o tiña de la cara. Erupciones fotoalérgicas o fototóxicas por fármacos también pueden remedar al LECA localizado. La infección por parvovirus B19 puede presentarse en mujeres como un síndrome similar a lupus con fiebre, afectación articular y lesiones fotodistribuidas. Otros agentes infecciosos o fármacos pueden producir erupciones maculopapulares similares al LECA generalizado.

El exantema cutáneo de la dermatomiositis puede confundirse con la afectación generalizada del LECA o con la forma psoriasiforme de LECS. En algunas ocasiones, el diagnóstico certero es difícil, ya que la histología e inmunofluorescencia directa de ambos procesos es prácticamente indistinguible y un número no despreciable de casos de dermatomiositis presentan ANA positivos e incluso positividad para anti-Ro. La ausencia de afectación en los nudillos en el LECA/LECS, frente al clásico signo de Gottron de la dermatomiositis, puede suponer una pista en estos casos de solapamiento clínico, así como la presencia o no de afectación muscular, clínica o subclínica. La forma anular del LECS presenta

diagnóstico diferencial con otros procesos dermatológicos de morfología anular, como la tiña del cuerpo, el eccema seborreico, el eritema anular centrifugo y el eritema *gyratum repens*. El eritema multiforme puede ser prácticamente indistinguible de la forma ampollosa de LECS. La presencia de anticuerpos anti-Ro puede decantar el diagnóstico hacia el LECS. Por su parte, la forma psoriasiforme puede confundirse, además de con la dermatomiositis, con el liquen plano, la psoriasis, la micosis fungoide y la pitiriasis *rubra pilaris*. En estos casos, el diagnóstico se realiza mediante la biopsia cutánea. La erupción polimorfa lumínica (EPL) es un cuadro fotoinducido muy frecuente que afecta a un perfil similar de pacientes que el LES (mujeres jóvenes). Estas pacientes experimentan, de manera recurrente, una erupción de morfología variable (pápulas, placas, vesículas e incluso púrpura) que afecta al escote, brazos, dorso de manos y piernas, respetando característicamente la cara en las primeras exposiciones solares del año, y tras pocas horas de la exposición. En la EPL, la inmunología sérica suele ser negativa y la histología generalmente carece de dermatitis de interfase.

Las lesiones crónicas hiperqueratósicas del lupus discoide pueden imitar a la queratosis actínica (especialmente si no se realizan biopsias profundas que muestren el infiltrado inflamatorio dérmico) o el liquen plano hipertrófico. Por su lado, las lesiones más iniciales e inflamatorias pueden recordar al lupus vulgar (tuberculosis cutánea), la leishmaniasis o incluso la sarcoidosis.

TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

Afortunadamente, una gran parte de pacientes con LEC puede ser tratada con éxito con terapias tópicas en combinación o no con antipalúdicos orales. Desde el punto de vista de la terapia tópica, no se deben olvidar las medidas de fotoprotección estricta mediante fotoprotectores que bloqueen los espectros de luz visible, UVA y UVB. La primera línea de tratamiento tópico son los corticoides tópicos de potencia media-alta. En lesiones hipertróficas o especialmente rebeldes son de utilidad los corticoides intralesionales. Se debe evitar el uso prolongado de corticoides tópicos debido al riesgo de empeorar la atrofia inherente al lupus discoide. Para ello se pueden utilizar los inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus y pimecrolimus) o incluso los retinoides tópicos (ácido retinoico o tazaroteno). En casos de mal control con tratamiento tópico se debe añadir un tratamiento sistémico, siendo de elección los antipalúdicos (cloroquina o hidroxicloroquina). Dada la importante inhibición de la nicotina sobre la eficacia de estos agentes se debe instar al paciente al abandono del hábito tabáquico. Además, el tabaquismo empeora *per se* el LEC. El porcentaje de pacientes que no responden a antipalúdicos se maneja con diferentes agentes que no presentan evidencia científica consolidada. El metotrexato, la azatioprina y el micofenolato de mofetilo son los inmunosupresores más ampliamente utilizados. Suelen emplearse idealmente en monoterapia —con tasas variables de respuesta— evitando así el uso de corticoides orales. La talidomida es un tratamiento especialmente eficaz en el LEC, con tasas de éxito del 90%. Desafortunadamente, la somnolencia, la polineuropatía y la teratogenia son factores que limitan notablemente su uso. Los retinoides orales como isotretinoina o acitretino pueden ser eficaces, especialmente en formas de LEC hipertrófico o cuando hay afectación palmoplantar. Otros tratamientos menos utilizados son la dapsona, la sulfasalazina, la clofazimina y las sales de oro. Finalmente, la terapia biológica no presenta actualmente un papel central en el tratamiento del LEC. Los fármacos anti-TNF no se recomiendan, ya que existen descripciones de LEC y LES por dichos agentes. No obstante se han descrito casos aislados de buena respuesta a inmunoglobulinas intravenosas o rituximab en pacientes con formas refractarias de LEC.

AGRADECIMIENTOS
A la Dra. Herrero, por la cesión del material fotográfico para la elaboración de este Capítulo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Callen JP. Cutaneous lupus erythematosus: A personal approach to management. Australas J Dermatol 2006; 47: 15-27.

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus update of therapeutic options part I. J Am Acad Dermatol 2011; 65: e179-93.

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus update of therapeutic options part II. J Am Acad Dermatol 2011; 65: e195-213.

Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlatos. Lupus 2010; 19: 1050-70.

Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. Br J Dermatol 2010; 162: 91-101.

18 TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN ARTICULAR DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

M.F. UGARTE-GIL ■ G.S. ALARCÓN

CONTENIDO

FORMAS DE AFECTACIÓN ARTICULAR Y PERIARTICULAR DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La afectación articular aparece en aproximadamente el 90% de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en algún momento de la enfermedad; la forma de presentación más frecuente es una artropatía no erosiva, intermitente, que compromete principalmente manos, muñecas y rodillas. La afectación articular comprende 4 formas de presentación: artropatía no deformante, artropatía deformante leve, artropatía de Jaccoud y artropatía erosiva (fig. 18.1).

Afectación articular

Artropatía no deformante

Se caracteriza por artralgias transitorias, persistentes y migratorias, sin definición objetiva de sinovitis y es la forma más común de afectación articular en el LES. Las artralgias pueden asociarse a efusión articular clínica o ultrasonográfica, con presencia de osteopenia periarticular evidente radiográficamente, pero sin disminución del espacio articular o presencia de erosiones.

Artropatía deformante leve

Esta es una artropatía no erosiva, en la cual se computan menos de 5 puntos en el índice de artropatía de Jaccoud (tabla 18.1). Las deformaciones más frecuentes son desviación cubital, dedo en cuello de cisne, dedo en ojal, dedo en z, *hallux valgus*, dedos en martillo y subluxación de metacarpofalángicas y metatarsofalángicas.

Artropatía de Jaccoud

Esta es una artropatía deformante no erosiva, con 5 o más puntos en el índice de artropatía de Jaccoud. Su prevalencia está entre el 2 y el 5%. Habitualmente, las

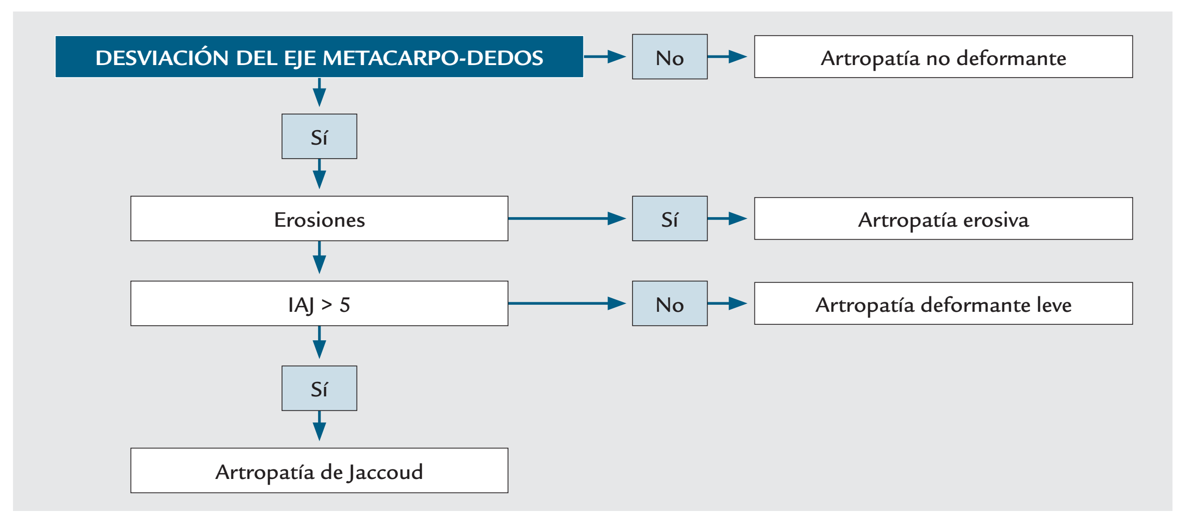


FIGURA 18.1 ■ Clasificación de la afectación articular en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). IAJ: índice de artropatía de Jaccoud. Tomada y modificada de van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1998; 5: 540-4.

deformaciones son reversibles; no obstante, con el curso de los años pueden volverse fijas.

Artropatía erosiva

Esta artropatía es poco frecuente en el LES y ocurre en menos del 2% de los pacientes. No hay consenso si esta forma de artropatía es una sobreposición entre artritis reumatoide (AR) y LES o un subgrupo especial de LES. Las deformaciones en la artropatía erosiva por LES, a diferencia de la AR, en donde ocurren debido al efecto destructivo de la sinovitis, se deben a laxitud ligamentaria y desbalance muscular.

Además de la afectación articular propia del LES es importante considerar, particularmente en los pacientes que presentan monoartritis, la posibilidad de una artritis infecciosa. Cuando hay aparente compromiso de cadera se debe también considerar la posibilidad de osteonecrosis avascular.

TABLA 18.1

Índice de artropatía de Jaccoud (IAJ)

IAJ	Número de dedos afectados	Puntos
Desviación cubital (> 20°)	1-4	2
	5-8	3
Deformaciones en cuello de cisne	1-4	2
	5-8	3
Deformaciones en ojal	1-4	1
	5-8	2
Deformidad en Z	1	2
	2	3

Tomada y modificada de van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 1998;57:540-4.

Compromiso periarticular

Este se caracteriza principalmente por tenosinovitis y ruptura de tendones. La tenosinovitis se presenta en el 40% de los pacientes cuando se evalúa por ecografía. La ruptura espontánea de tendones se reporta con más frecuencia en tendones que soportan peso (patelar y Aquiles) y está relacionada con el uso de esteroides y con la artropatía de Jaccoud.

VALORACIÓN DE LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Escalas de valoración de la situación de la enfermedad

A diferencia de la AR, en el lupus no hay una escala de valoración propia para evaluar la afectación articular; se pueden utilizar las varias escalas de medición de actividad existentes para el LES, sean de valoración global como el *European consensus lupus activity measure* (ECLAM), el *Systemic lupus activity measure* (SLAM) o el *Systemic lupus erythematosus disease activity index* (SLEDAI) y sus modificaciones, o de valoración por sistema como el *British Isles lupus assessment group index* (BILAG) y sus modificaciones (véase Cap. 68); cabe anotar que solo el SLAM y el BILAG permiten dar una puntuación diferente a las artralgias y a la artritis. El

daño articular producido por LES se evalúa con el índice de daño de SLICC/ACR *(Systemic Lupus International Colaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index)* y dentro del sistema musculosquelético se incluyen las artropatías erosiva y de Jaccoud, así como osteonecrosis avascular.

Métodos de imágenes en artritis por lupus eritematoso sistémico

La radiografía convencional puede ser normal en pacientes con LES; aunque se puede visualizar aumento de volumen de partes blandas, osteopenia periarticular, subluxaciones articulares, quistes óseos y erosiones, estas últimas son de predominio del lado radial de las metacarpofalángicas y tienen un borde esclerótico. La existencia de nuevas técnicas de imagen ha permitido detectar afectación musculosquelética en pacientes con LES que no presentan evidencia clínica de sinovitis; la ultrasonografía permite detectar efusión articular en el 80% de pacientes con LES y erosiones en aproximadamente el 20% de estos, tanto en aquellos con artropatía no deformante como en los que tienen una artropatía de Jaccoud.

La resonancia magnética (RM) permite definir la presencia de derrame articular, proliferación sinovial, erosiones, tenosinovitis y edema de médula ósea. Con esta modalidad se encuentran erosiones hasta en un 50% de pacientes con LES con artropatía de Jaccoud.

OSTEONECROSIS

Epidemiología y factores de riesgo

Las zonas más frecuentemente comprometidas son la cabeza femoral, el fémur distal, el húmero proximal, el talón y la columna vertebral (T12 y L1). La osteonecrosis sintomática se encuentra con una prevalencia de entre el 2,1 y el 30%; esta se incrementa al 44% cuando se utiliza RM, pero este porcentaje incluye también pacientes asintomáticos. El factor de riesgo más importante es el uso de glucocorticoides; otros factores que se han asociado a osteonecrosis son las trombofilias (incluyendo anticuerpos antifosfolípidos), el fenómeno de Raynaud, las vasculitis, el uso de inmunosupresores y el consumo de tabaco.

Diagnóstico

La radiografía convencional puede ser normal en estadios tempranos; si la sospecha clínica es considerable se debe proceder con un examen por RM, que es más sensible y específico que la radiografía convencional, especialmente en estos casos tempranos.

Manejo

El objetivo del tratamiento es preservar la integridad articular evitando el colapso óseo. Las lesiones pequeñas y asintomáticas pueden resolverse sin tratamiento o permanecer estables sin generar un daño importante en la articulación. No obstante, las lesiones sintomáticas requieren tratamiento analgésico, terapia física y uso de ortésicos. En estadios avanzados se indica la artroplastia.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS LÚPICA

El LES es una enfermedad multisistémica, por lo que las decisiones terapéuticas deben tomarse analizando la enfermedad en su conjunto. No obstante, si el compromiso principal es el articular se recomienda el algoritmo presentado en la figura 18.2.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se pueden utilizar en cuadros de síntomas articulares intermitentes, de preferencia en pacientes sin afectación renal ni comorbilidades cardiovasculares.

Glucocorticoides

No hay estudios aleatorizados controlados para evaluar la eficacia de los glucocorticoides en la afectación articular del LES; no obstante, se utilizan habitualmente en dosis no mayores a 10 mg/día de prednisona o equivalente. Si no hubiese respuesta adecuada a esta dosis, o no se pudiese disminuirla, deberá emplearse algún otro inmunomodulador. Debe tenerse en cuenta que, incluso a dosis bajas, los glucocorticoides tienen efectos negativos en el paciente con LES. Otra opción, si las articulaciones afectadas son pocas y accesibles, es el uso de infiltraciones intraarticulares con glucocorticoides.

Antimaláricos

Deberían de usarse en todos los pacientes con LES, a menos que presenten alguna contraindicación. En el manejo de la afectación articular, el único estudio aleatorizado doble ciego solo demostró efecto en disminución del dolor. No obstante, el estudio incluyó pocos pacientes y no se examinaron otros parámetros de importancia, como los índices de actividad y daño, debido a la época en que este estudio se llevó a cabo. La experiencia actual con el uso de antimaláricos en el índice de artropatía de Jaccoud LES permite recomendarlos para el manejo de la afectación articular.

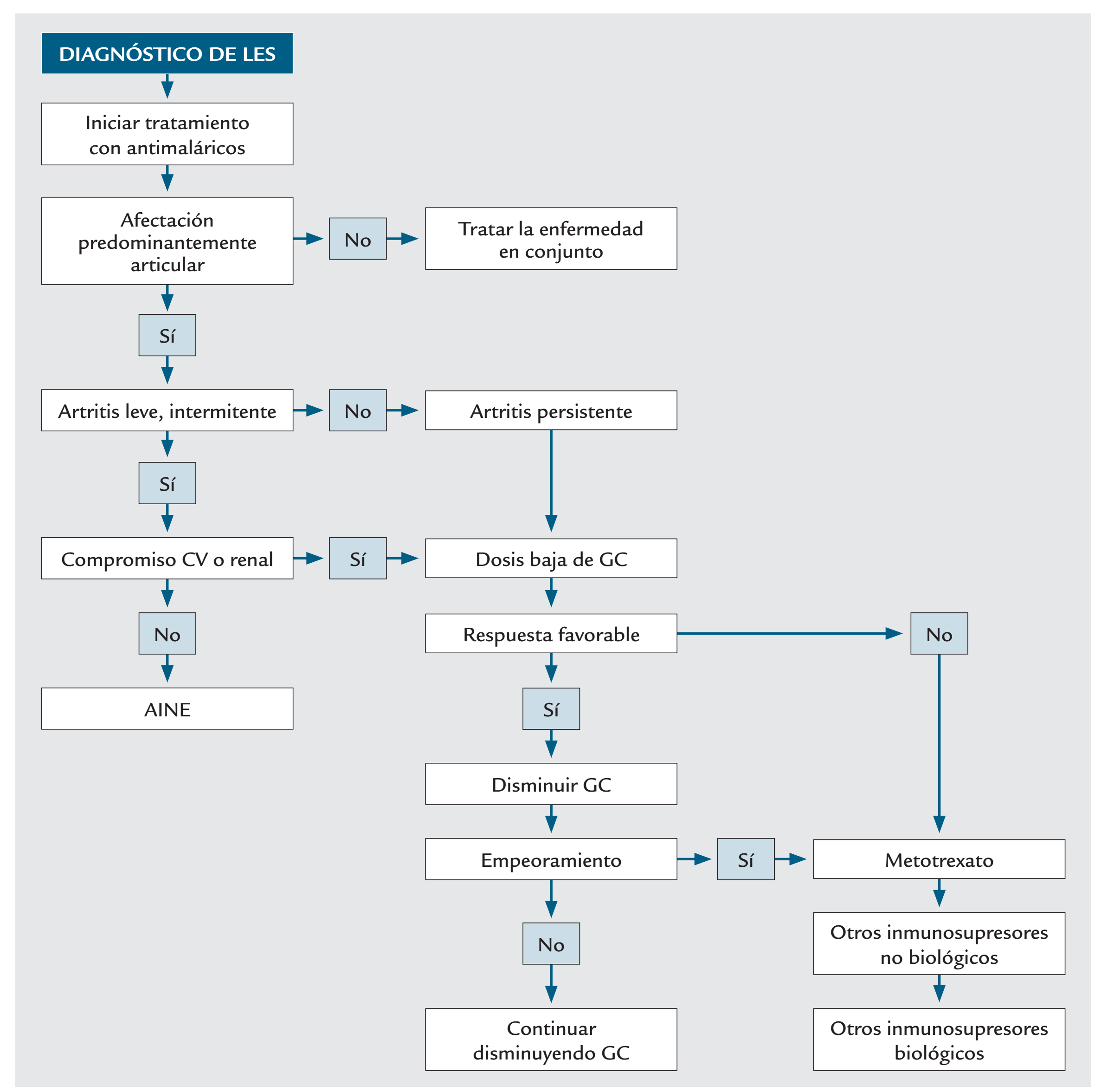


FIGURA. 18.2 ■ Algoritmo de manejo de la afectación articular en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). CV: cardiovascular; GC: glucocorticoides.

Metotrexato

En un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego, el metotrexato (15-20 mg/semana) disminuyó los síntomas articulares; además ha demostrado reducir la actividad del lupus en general y reducir el uso de glucocorticoides en pacientes con actividad de enfermedad moderada. Por ello, el metotrexato sería la principal opción en pacientes con afectación articular refractaria a glucocorticoides.

Otros inmunosupresores no biológicos

La azatioprina, el micofenolato de mofetilo, la ciclosporina, el tacrolimus, la leflunomida y la dehidroepiandrosterona han demostrado efectividad en reducción de actividad del LES, por lo que se podrían utilizar dependiendo de las características de cada paciente y las otras afectaciones que presente.

Agentes inmunosupresores biológicos

El belimumab ha demostrado efectividad en el manejo del LES sin afectación renal; en un estudio *post-hoc* de sus estudios cardinales se encontró efectividad en el manejo de la afectación articular. El rituximab no ha demostrado eficacia en los estudios aleatorizados controlados, pero en estudios abiertos ha demostrado efectividad en con-

trolar la actividad articular. El abatacept no ha demostrado eficacia en los estudio aleatorizados controlados, no obstante en el análisis *post-hoc* de la afectación articular sí se obtuvo una respuesta significativa. Otros biológicos que podrían utilizarse serían tocilizumab y anti-TNF, no obstante su uso sería más limitado por seguridad.

CONCLUSIONES

La afectación articular es frecuente en pacientes con LES y habitualmente se presenta como artropatía no erosiva. No hay un índice de evaluación propio de esta afectación articular. Se puede utilizar la ultrasonografía para definir el diagnóstico y evaluar la actividad y la respuesta al tratamiento.

El manejo de todo paciente con LES debe incluir antimaláricos, salvo contraindicación. La afectación articular suele presentarse en presencia de alteraciones de otros órganos/sistemas, en cuyo caso el manejo debe ser conjunto. Si el paciente solo presenta afectación articular pueden utilizarse AINE, salvo contraindicación, o glucocorticoides a dosis baja. Si la respuesta a glucocorticoides es insuficiente deberá agregarse metotrexato ,y en caso de fracaso se podrán utilizar otros inmunosupresores clásicos o biológicos.

La osteonecrosis es una complicación frecuente en pacientes con LES, y tiene como principal factor de riesgo el uso de glucocorticoides. La RM es útil para el diagnóstico temprano. El manejo implica preservar la función de la articulación, y en estadios avanzados se debe considerar el reemplazo articular.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Artifoni M, Puechal X. How to treat refractory arthritis in lupus? Joint Bone Spine 2012; 79: 347-50.

Ball EM, Bell AL. Lupus arthritis–do we have a clinically useful classification? Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 771-9.

Caramaschi P, Biasi D, Dal Forno I, Adami S. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: an early, frequent, and not always symptomatic complication. Autoimmune Dis 2012; 2012: 725249.

Delle Sedie A, Riente L, Scire CA, Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXIV. Sonographic evaluation of wrist and hand joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2009; 27: 897-901.

Gabba A, Piga M, Vacca A, Porru G, Garau P, Cauli A, et al. Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasound study of hands and wrists in 108 patients. Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 2278-85.

Karantanas AH. Accuracy and limitations of diagnostic methods for avascular necrosis of the hip. Expert Opin Med Diagn 2013; 7: 179-87.

Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1833-8.

Sa Ribeiro D, Galvao V, Luiz Fernandes J, De Araujo Neto C, D'Almeida F, Santiago M. Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. Joint Bone Spine 2010; 77: 241-5.

Van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1998; 57: 540-4.

Página deliberadamente en blanco

19 TRATAMIENTO DE LAS CITOPENIAS ASOCIADAS AL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

M. GALINDO IZQUIERDO

C O N T E N I D O

INTRODUCCIÓN

Las citopenias son una de las manifestaciones más habituales en el lupus eritematoso sistémico (LES) y, con frecuencia, constituyen una forma de inicio de la enfermedad. Los criterios ACR de clasificación de LES definen la afectación hematológica como: *a)* anemia hemolítica con reticulocitosis, *b)* leucopenia inferior a 4.000/µl, *c)* linfopenia inferior a 1.500/µl, y *d)* trombopenia inferior a 100.000/µl, en ausencia de fármacos mielotóxicos. Cualquier descenso significativo en una de las series hematológicas previamente estables, debe ser considerado como un signo potencial de actividad de la enfermedad y, por tanto, requiere evaluación y monitorización estrecha. En general, los pacientes que tienen alguna citopenia grave presentan un riesgo mayor de desarrollar afectación sistémica, renal, y del sistema nervioso central (SNC).

ANEMIA

Aproximadamente, el 50% de los pacientes con LES presenta anemia a lo largo de su evolución, que puede tener su origen en múltiples etiologías, tanto inmunes como no inmunes. Entre las causas más frecuentes no inmunes se incluyen la anemia asociada a trastorno crónico, la secundaria a insuficiencia renal crónica (IRC), la ferropénica o la inducida por fármacos. La anemia de trastorno crónico se caracteriza por ser normocítica normocrómica y por tener un número disminuido de reticulocitos, depósitos normales de hierro en médula ósea y valores séricos de ferritina normales o elevados. Su fisiopatología es multifactorial e incluye una síntesis aumentada de hepcidina en hígado, con disminución en la absorción duodenal de hierro, bloqueo de la liberación de hierro por los macrófagos y supresión de la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en presencia de citocinas inflamatorias. La anemia por IRC es normocítica, normocrómica y cursa con valores reducidos de eritropoyetina. La anemia ferropénica, sin embargo, es microcítica hipocroma, con valores reducidos de hierro y ferritina y una capacidad de unión al hierro aumentada.

La causa más frecuente de anemia de origen inmune es la anemia hemolítica autoinmune (AHA), que puede verse en el 5-10% de los pacientes, con o sin síndrome de Evans asociado. La AHA se caracteriza por un recuento aumentado de reticulocitos, valores bajos de haptoglobina, concentración de bilirrubina indirecta aumentada

y test de Coombs positivo. Cabe destacar que el 18-65% de los pacientes con LES puede presentar un test de Coombs positivo en ausencia de hemólisis obvia. Otras formas de anemia inmune son la aplasia pura de células rojas (APCR), la anemia aplásica y un síndrome similar a la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) adquirida, con los 5 criterios clásicos (fiebre, anemia hemolítica, trombopenia, fallo renal y manifestaciones neurológicas) o con una forma más limitada de síntomas, parecida al síndrome hemolítico urémico.

En la AHA se produce daño de los hematíes a través de anticuerpos antieritrocitarios por mecanismos dependientes o no de complemento. En el caso del síndrome de Evans, la AHA aparece junto con trombopenia inmune y, si además hay neutropenia, se denomina pancitopenia inmune. El síndrome de Evans puede anteceder el diagnóstico de la enfermedad y suele asociarse con un curso crónico y recurrente y mal pronóstico.

Excepcionalmente se debe considerar la posibilidad de realizar una electroforesis de hemoglobina para descartar la posibilidad de anemia falciforme o talasemia en pacientes con unas historias familiar y clínica sugerentes y con los rasgos típicos en el estudio de sangre periférica.

LEUCOPENIA

La leucopenia aparece en torno a la mitad de los pacientes, suele ser uno de los signos de inicio de la enfermedad y, en general, aparece en momentos de actividad junto con el exantema malar, la positividad de los anticuerpos anti-dsADN y la hipocomplementemia. Al igual que los otros tipos de citopenias, puede ser de origen inmune y no inmune. Las causas más frecuentes de leucopenia no inmune son la toxicidad farmacológica y determinadas infecciones virales y bacterianas. Los principales fármacos utilizados en el manejo del LES que pueden provocar leucopenia son azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato. Además de los fármacos, pueden aparecer neutropenia y/o linfopenia en caso de infecciones poco frecuentes como enteritis por *Shigella,* fiebre tifoidea o tuberculosis. La infección por parvovirus B19, citomegalovirus o virus de la hepatitis puede causar neutropenia y linfopenia graves, a veces asociadas a anemia aplásica. La leucopenia inmune podría ser secundaria a la presencia de anticuerpos citotóxicos y, aunque se ha descrito la presencia de anticuerpos linfotóxicos en un número elevado de pacientes (30-90%), se desconoce realmente cuál es su implicación patogénica. Otros posibles mecanismos patogénicos son un incremento en la apoptosis de estas células secundario a una expresión aumentada de Fas en las células T, una expresión disminuida en la superficie de las células implicadas de CD55 y CD59, lo que les hace más susceptibles de sufrir lisis mediada por complemento, y la potencial implicación de IFN tipo 1.

TROMBOPENIA

La trombopenia, definida como una cifra de plaquetas < 100.000 µl, aparece en un 10-25% de los pacientes, aunque la trombopenia grave (< 50.000/µl) es menos frecuente (~10% de los pacientes). Puede presentarse de forma aguda y extremadamente grave y tiende a responder a los glucocorticoides (GC). Estos pacientes presentan con mayor frecuencia afectación sistémica, en particular renal o hematológica, valores más elevados en los índices de actividad y mayor mortalidad. Otra forma de presentarse es crónica, menos relacionada con la actividad de la enfermedad y con peor respuesta a los GC.

La trombopenia puede producirse por destrucción periférica, hipoproliferación o secuestro esplénico de las plaquetas. Determinados fármacos pueden causar trombopenia por destrucción periférica o por supresión de la médula ósea, como azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y otros fármacos no inmunosupresores como antiinflamatorios no esteroideos, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, inhibidores de la bomba de protones y antibióticos. El principal mecanismo implicado en la trombopenia de origen inmune es la fagocitosis de plaquetas con anticuerpos antiplaquetarios por parte de los macrófagos esplénicos, tal y como ocurre en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Los anticuerpos suelen ir dirigidos frente a glucoproteínas de membrana como GP IIb/IIIa y GP Ib/IX. Otros posibles ligandos para los anticuerpos son la trombopoyetina o su receptor c-Mpl y CD40 ligando. En un 15% de los casos, el diagnóstico de PTI puede anteceder al de LES.

En los pacientes con LES podemos encontrar además casos de trombopenia por PTT, que también se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica con esquistocitos y está causada por una disfunción de la proteasa del factor Von Willebrand ADAMTS-13. Otra posible causa de trombopenia es la presencia de anticuerpos antifosfolípido o los casos inducidos por heparina debidos a la presencia de anticuerpos frente al complejo formado por heparina y factor 4 plaquetario, que suele ocurrir a los 5-10 días después de haber comenzado el tratamiento con heparina. A diferencia de la AHA, no se ha demostrado la asociación con anticuerpos anti-dsADN.

PANCITOPENIA

Entre las principales causas de pancitopenia están la toxicidad medular por fármacos, las leucemias agudas, los síndromes mielodisplásicos, la infiltración tumoral o la fibrosis medular, la hemoglobinuria paroxística nocturna o determinadas infecciones. Menos frecuente son los casos de hemofagocitosis o síndrome de activación macrofágica.

El síndrome hemofagocítico se caracteriza por la infiltración de histiocitos hemofagocíticos en médula ósea y otros órganos como ganglios linfáticos, hígado y bazo. Los pacientes presentan generalmente fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, hipertransaminasemia y valores aumentados de triglicéridos y ferritina. Puede acompañarse de coagulopatía y afectación del SNC, y más raramente, daño pulmonar y cardíaco. Se debe sospechar siempre en un paciente con LES y citopenia febril. Puede ser una manifestación en pacientes con LES activo o consecuencia de un proceso infeccioso en pacientes inmunodeprimidos.

MANEJO DE LAS CITOPENIAS

La evaluación de las citopenias debe comenzar confirmando su presencia y realizando una buena anamnesis sobre los fármacos recibidos. En general, las citopenias aisladas significan destrucción periférica, mientras que la pancitopenia suele ser resultado de una médula ósea insuficiente. En ambos casos, la evaluación diagnóstica debe iniciarse con un análisis de sangre periférica. En el caso de los hematíes debe tenerse en cuenta su tamaño, color, madurez y morfología. Se debe analizar la morfología de los leucocitos para descartar malignidad. En pacientes con trombopenia se debe descartar la presencia de agregados plaquetarios que den lugar a una seudotrombopenia. Por último, en los pacientes con pancitopenia se debe descartar que exista una alteración funcional de la médula ósea y considerar la sospecha diagnóstica de síndrome hemofagocítico en citopenias que se desarrollan de forma brusca, sobre todo en los pacientes con LES juvenil.

En la práctica clínica existen dudas sobre la utilidad de determinar la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, antineutrófilos, antilinfocitos, antifactor estimulador de colonias de granulocitos y antirreceptor de trombopoyetina debido a su difícil disponibilidad, coste elevado y significado clínico incierto como predictores de gravedad o como biomarcadores de respuesta al tratamiento.

En determinadas circunstancias es necesario realizar un estudio de la médula ósea, como en los casos de citopenias graves o en las pancitopenias, particularmente si los pacientes están recibiendo tratamiento mielotóxico o cuando se sospecha malignidad o un síndrome hemofagocítico. Será necesario cultivar la médula ósea en el caso de que los pacientes con LES e inmunodeprimidos desarrollen fiebre de origen desconocido. No existen lesiones histológicas específicas o patognomónicas de la afectación lúpica. Los hallazgos más frecuentes son la presencia de hipocelularidad, diseritropoyesis, atipias megacariocíticas, aumento de reticulina, plasmocitosis, presencia de agregados ALIP (de *abnormal localization of immature precursors*) y necrosis de la médula ósea con alteraciones estromales.

Generalmente, no es necesario tratar las citopenias leves, pero se deben monitorizar de forma estrecha a los pacientes con anemia asintomática y/o insuficiencia renal, leucopenia inferior a 2.000/µl, neutropenia entre 1.000-1.500/µl y trombopenia estable con cifras superiores a 50.000/µl. En el caso de las citopenias moderadas hay que considerar la posibilidad de reducir las dosis de fármacos potencialmente implicados en estas alteraciones hematológicas (tabla 19.1).

En los pacientes con anemia ferropénica hay que descartar si existe una fuente activa de sangrado e iniciar tratamiento con suplementos orales o intravenosos (i.v.) de hierro. La anemia asociada a trastorno crónico no tiene un tratamiento específico y no suele necesitarlo salvo cuando produce síntomas. De ser así, se puede iniciar tratamiento con agentes promotores de la eritropoiesis como la epoetina alfa o eritropoyetina humana recombinante o darbepoetina alfa, con los que se observa una buena respuesta en aproximadamente el 58% de los pacientes. En los que no respondan y continúen con actividad inflamatoria se puede pautar tratamiento con GC a dosis altas (prednisona 1 mg/kg/día). Los agentes promotores de la eritropoyesis también son útiles en la anemia secundaria a IRC.

Debido a su rápido inicio de acción, los GC suelen ser la terapia inicial en las citopenias de origen inmune, sobre todo en la APCR, AHA y trombopenia. La respuesta suele ser rápida, pero no existe apenas información en la bibliografía sobre cuál es la pauta óptima, la dosis, la duración y el patrón de descenso de dosis. En general, en casos graves se suelen usar pulsos i.v. de dosis elevadas (metilprednisolona 500-1.000 mg, 1-3 días) seguidos de dosis moderadas o altas por vía oral (0,5-1 mg/kg/día). Ocasionalmente es necesario añadir otros fármacos que actúen como ahorradores de esteroides o potencien la inmunosupresión, como antipalúdicos, o azatioprina y micofenolato mofetil. La administración de bolos mensuales de ciclofosfamida i.v. (0,75-1 g/m^2 superficie o 10-15 mg/kg) durante, al menos, 4-6 meses puede ser

TABLA 19.1

Manejo terapéutico de las citopenias

Citopenias leves ■ Anemia asintomática y/o insuficiencia renal ■ Leucopenia < 2.000/µl ■ Neutropenia 1.000-1.500/µl ■ Trombopenia estable < 50.000/µl	Solo vigilar
Citopenias moderadas	Descartar origen farmacológico Tratar si producen síntomas
Citopenias graves	
■ APCR, AHA, trombopenia	**Glucocorticoides:** ■ Pulsos de metilprednisolona 500-1000 mg, x 3 días en casos graves. ■ Dosis moderadas-altas (0,5-1 mg/kg/día) **Fármacos ahorradores de glucocorticoides:** ■ Antipalúdicos, azatioprina, micofenolato mofetil **Bolos mensuales i.v. de ciclofosfamida o pauta Eurolupus:** ■ (500 mg cada 15 días, i.v., x 6 dosis) para casos más graves
■ AHA, trombopenia ■ AHA, trombopenia, PTT ■ AHA, trombopenia, PTT	**Otros (en casos de refractariedad a glucocorticoides):** ■ Danazol, 200-1.200 mg/día ■ IVIG (0,4 g/kg/día durante 5 días o 1 g/kg/día, durante 1-2 días)
■ Trombopenia grave	■ Terapias anticélula B (rituximab, belimumab, epratuzumab) ■ Recambio plasmático ■ Agonistas del receptor de la trombopoyetina (romiplostim, eltrombopag) ■ Abatacept, IL-11
■ Neutropenia febril	**Terapia de soporte:** ■ Aislamiento del paciente ■ Cobertura antibiótica de amplio espectro ■ Factor estimulante de granulocitos humano
■ AHA y trombopenia graves	■ Transfusión de concentrado de hematíes o plaquetas, solo si es estrictamente necesario (muy sintomáticas, previo a procedimientos invasivos o cirugías) **Esplenectomía**

AHA: anemia hemolítica autoimmune; APCR: aplasia pura de células rojas; i.v.: intravenoso; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.

útil para controlar las citopenias graves. Sin embargo, hacer el balance de riesgo y beneficio con esta pauta puede ser complicado en el caso de, por ejemplo, neutropenias graves. Una alternativa menos tóxica sería la administración de la pauta Eurolupus (500 mg cada 15 días i.v. durante 3 meses). La ciclofosfamida es también una alternativa terapéutica a tener en cuenta en el caso de la PTT asociada a LES.

En casos más refractarios y graves se podría optar por un tratamiento inmunosupresor a altas dosis con soporte de células madre hematopoyéticas autólogas. Estas células se movilizan con elevadas dosis de ciclofosfamida y factor estimulante de colonias granulocíticas. El injerto se enriquece con células CD34+ y se reinfunde tras acondicionar con ciclofosfamida, metilprednisolona y globulina antitimocito. Como contrapartida hay que vigilar la reaparición de autoinmunidad con la perfusión de nuevo de células efectoras autorreactivas.

Otras alternativas terapéuticas en pacientes que no respondan a GC son el danazol, la administración de inmunoglobulinas i.v. (IVIG), y los fármacos anticélula B. El danazol, utilizado a dosis entre 200-1.200 mg al día, es una opción tanto para la AHA como para la trombopenia, aunque su mecanismo de acción no está plenamente definido. Actúa como ahorrador de esteroides, es un fármaco seguro y bien tolerado, que además puede mantenerse en caso de embarazo, al igual que las IVIG. Las IVIG tienen varios mecanismos de acción, como bloqueo del receptor Fc-gamma, control de la producción de autoanticuerpos, neutralización de los autoan-

ticuerpos patogénicos por anticuerpos antiidiotipo e inmunomodulación del complemento y de las células T. Su uso está bien probado en la PTI, mientras que en los pacientes con LES queda reservado para trombopenias graves o inestables refractarias a los GC, o en casos de AHA refractaria o PTT. La dosis terapéutica de IVIG en estos casos es 2 g/kg, dando habitualmente 400 mg diarios durante 5 días consecutivos. El mantenimiento de la remisión a veces requiere dosis repetidas de IVIG.

El recambio plasmático está reservado para el tratamiento de la PTT, así como para otros trastornos microangiopáticos. Otros fármacos como los agonistas del receptor de la TPO, romiplostim y eltrombopag, actúan de forma similar a la trombopoyetina, favoreciendo la formación de nuevas plaquetas. Estos fármacos están aprobados para el tratamiento de la PTI, pero no para el LES, específicamente.

El tratamiento con rituximab, un anticuerpo monoclonal específico frente al receptor CD20 de los linfocitos B, en series pequeñas o ensayos clínicos abiertos, ha demostrado ser útil en pacientes con afectación hematológica tipo AHA, trombopenia y PTT. Los resultados de los ensayos clínicos realizados con belimumab, anticuerpo monoclonal anti-Blys, muestran indirectamente un efecto positivo sobre la afectación hematológica al reducir su incidencia, aunque son necesarios más estudios. El efecto de epratuzumab, anticuerpo monoclonal frente a CD22, sobre las citopenias en los pacientes con LES es aún desconocido. Posibles opciones terapéuticas en un futuro serán abatacept e IL-11. Abatacept bloquea la coestimulación de células B y T y se ha estudiado en un estudio fase IIB para manifestaciones no graves de LES, pero no sobre citopenias. La IL-11 es un factor de crecimiento trombopoyético que induce la proliferación y maduración de progenitores megacariocíticos y está aprobada para el tratamiento de la trombopenia secundaria a quimioterapia. Un posible efecto secundario es el riesgo teórico de estimular el sistema inmune al inducir la activación de células progenitoras.

En los pacientes en los que la trombopenia no haya respondido a las opciones previas se puede realizar una esplenectomía. De acuerdo con la bibliografía publicada, más de la mitad de los pacientes que se someten a esplenectomía tiene una respuesta completa o parcial de la trombopenia después de 6 años de seguimiento. Entre los que no responden, la mayoría presenta buena respuesta a los inmunosupresores tras la esplenectomía. Es imprescindible vacunar a los pacientes frente a gérmenes encapsulados (neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo B y meningococo) 2 semanas antes de la cirugía si es posible, o si no, como alternativa, en las 2 semanas después de la intervención.

Terapia de soporte

En la neutropenia febril es necesario realizar aislamiento del paciente e iniciar cobertura antibiótica de amplio espectro, generalmente tazobactam y gentamicina, teniendo en cuenta las guías locales de los pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia. Si la neutropenia es muy grave, inferior a 500/μl, se debe iniciar tratamiento con factor estimulante de granulocitos recombinante humano. De esta manera se obtiene un rápido incremento en la cifra de neutrófilos, pero se ha descrito reaparición posterior de actividad de la enfermedad hasta en un tercio de los pacientes.

Potencialmente, los autoanticuerpos podrían enmascarar la presencia de aloanticuerpos y dificultar así la identificación de la compatibilidad de los concentrados de hematíes. Sin embargo, en ocasiones es necesario enfrentarse a casos de AHA grave que precisan transfundir sangre. Se recomienda que el ritmo de la transfusión sea lento.

Las transfusiones de plaquetas intentan evitarse en la trombopenia de origen inmune, pero pueden ser necesarias inmediatamente antes de un procedimiento invasivo o cirugía si la cifra de plaquetas es $< 10 \times 10^9$/l.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2010; 49: 2243-54.

Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic síndrome. Medicine 2006; 85: 169-82.

Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. Curr Rheumatol Rep 2011; 13: 291-9.

Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new. Autoimmunity Rev 2013; 12: 784-91.

Papageorgiou A, Ziakas PD, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Indications for bone marrow examination in autoinmune disorders with concurrent haematologic alterations. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 76-83.

Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. Rheumatology 2003; 42: 230-4.

Página deliberadamente en blanco

20 TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN RENAL

I. SANZ

CONTENIDO

CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA LÚPICA (OMS E ISN/RPS-2003)

La nefropatía lúpica (NL) es una entidad muy heterogénea que comprende desde anormalidades urinarias asintomáticas, como proteinuria leve, y alteraciones histológicas subclínicas hasta el fallo renal terminal. La NL puede ser glomerular, tubulointersticial o vascular, a menudo en combinación. Aproximadamente, el 35% de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presenta manifestaciones de NL y esta entidad se manifiesta en > 60% de los pacientes durante los primeros 10 años de la enfermedad. El pronóstico y tratamiento dependen, en gran medida, del tipo histológico y, por lo tanto, es importante obtener una biopsia renal antes de iniciar el tratamiento. La biopsia también mide actividad y cronicidad (aunque estas variables no determinan el tratamiento de forma específica) y es útil también para determinar la existencia de microangiopatía trombótica, bien en el contexto de anticuerpos antifosfolípidos o, más raramente, secundario a púrpura trombótica trombocitopénica.

Histológicamente, partiendo de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1974, la categorización de la NF ha estado completamente basada en la patología glomerular. La clasificación más reciente, de 2004, de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS 2003) está basada en microscopia óptica e inmunofluorescencia y excluye la microscopia electrónica debido a la falta de disponibilidad en el ámbito mundial. Esta clasificación elimina las biopsias “normales”, dado que raramente ocurren, y las subcategorías de nefritis membranosa de clase V con componentes proliferati-

TABLA 20.1

Clasificación de nefritis lúpica de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS 2003)

Clase I	Mesangial mínima
Clase II	Mesangial proliferativa
Clase III	Focal* (< 50% de los glomérulos) ■ III (A): lesiones activas ■ III (A/C): lesiones activas y crónicas ■ III (C): lesiones crónicas
Clase IV	Difusa (≥ 50% de los glomérulos) Difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G) ■ IV (A): lesiones activas ■ IV (A/C): lesiones activas y crónicas ■ IV (C): lesiones crónicas
Clase V	Membranosa
Clase VI	Esclerosante avanzada (≥ 90% de glomérulos esclerosados globalmente, sin actividad residual)

*El informe patológico debe incluir el porcentaje de glomérulos con lesiones activas y escleróticas y, en concreto, el porcentaje de glomérulos con necrosis fibrinoide y semilunas celulares. La inclusión de esta información es deseable, se proporcione o no el índice NIH formal de actividad y cronicidad. Se debe indicar el grado de atrofia tubular, inflamación y fibrosis intersticial (leve, moderada y severa), severidad de aterosclerosis y otras lesiones vasculares. La clase V puede ocurrir en combinación con clase III o IV, en cuyo caso ambas se deben diagnosticar.

vos, que son reemplazadas por NL de clase IV y V para disminuir la posibilidad de malentendidos y poner más énfasis en el componente proliferativo. También considera los glomérulos escleróticos que representan NL crónica. Por último, la clase IV se divide en 2 subcategorías, dependiendo de la extensión de la afectación endocapilar: clase IV-S (afectación segmentaria) y clase IV-G (afectación global). Esta clasificación esta resumida en la tabla 20.1.

RECOMENDACIONES DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA PARA EL RASTREO, MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA

Las recomendaciones del American College of Rheumatology (ACR) representan patrones generales de práctica clínica sin dictar el tratamiento específico de pacientes concretos. El ACR considera que la adherencia a estas recomendaciones es voluntaria, de forma que las decisiones finales deben ser tomadas por el médico responsable del paciente según sus circunstancias individuales. Las recomendaciones están encaminadas a facilitar un desenlace favorable, pero no garantizan respuestas determinadas. Sin embargo, aunque ni pueden ni deben reemplazar el juicio clínico, las recomendaciones proporcionan consejo experto al médico que trata a pacientes con NL. Las guías y recomendaciones del ACR están sujetas a revisiones periódicas según la evolución del conocimiento médico, de la tecnología y de la práctica clínica. Las recomendaciones discutidas a continuación se aplican a pacientes adultos con NL e incluyen intervenciones disponibles en Estados Unidos en febrero de 2012. El nivel de evidencia que respalda estas guías se determinó con metodología establecida por el Colegio Americano de Cardiología: nivel A, datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) múltiples o metaanálisis; nivel B, datos procedentes de un único ECA o de estudios no aleatorizados; nivel C, datos generados por consenso, opinión experta o series de casos clínicos.

Definición operativa de nefritis lúpica

La LN se define como manifestaciones clínicas y analíticas que satisfacen los criterios ACR de proteinuria persistente de > 0,5 g/día o proteína > 3+ usando una tira reactiva y/o cilindros celulares, bien sean de hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos. Los valores de proteinuria medidos en 24 h pueden ser sustituidos por cocientes puntuales de proteína/creatinina > 0,5, y la presencia de cilindros celulares puede ser sustituida por la presencia de un sedimento urinario activo (> 5 hematíes/campo, > 5 leucocitos/campo en ausencia de infección o cilindros celulares hemáticos o leucocitarios aislados). Sin embargo, es preferible una biopsia renal que demuestre glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos compatible con NL.

Biopsia renal e histología

Todos los pacientes con evidencia clínica de NL y sin tratamiento previo deben ser biopsiados a menos que hayan contraindicaciones mayores, para clasificar la enfermedad de acuerdo a las definiciones ISN/RPS actuales (evidencia de nivel C). De esta manera se puede también evaluar actividad y cronicidad y estimar cambios tubulares y vasculares. Las indicaciones de biopsia incluyen:

1. Aumento progresivo de la creatinina sérica sin causas alternativas.
2. Proteinuria > 1 g/24 h.
3. Cualquiera de las combinaciones siguientes confirmadas al menos en 2 ocasiones en un corto período y en ausencia de explicaciones alternativas:

- Proteinuria > 0,5 g/24 h más hematuria (> 5 hematíes/campo).
- Proteinuria > 0,5 g/24 h más cilindros celulares.

Consideraciones terapéuticas generales

Las NL de clase I (depósitos inmunes mesangiales mínimos por inmunofluorescencia con microscopia de luz normal) y clase II (hipercelularidad mesangial o expansión de matriz por microscopia de luz con depósitos inmunes limitados al mesangio), no requieren tratamiento inmunosupresor (evidencia de nivel C). La clase III (depósitos subendoteliales con cambios proliferativos en < 50% de los glomérulos) y la clase IV (depósitos subendoteliales con cambios proliferativos en > 50% de los glomérulos), requieren tratamiento agresivo con glucocorticoides (GC) y agentes inmunosupresores. La clase V (depósitos inmunes subepiteliales y engrosamiento de la membrana basal de los capilares glomerulares), en presencia de clase III/IV, se debe tratar igual que las clases III o IV puras. La clase V aislada (NL membranosa pura), usualmente necesita tratamiento inmunosupresor si hay síndrome nefrótico o creatina elevada o en aumento progresivo. La clase VI (esclerosis > 90% de los glomérulos) se asocia, en general, a fallo renal terminal actual o futuro y no se beneficia del tratamiento inmunosupresor.

Tratamientos adjuntos

Todos los pacientes con NL deben ser tratados con hidroxicloroquina (HCQ) en ausencia de contraindicaciones (evidencia C). La HCQ reduce los brotes lúpicos, disminuye el daño acumulativo (incluyendo el renal) y reduce el riesgo de tromboembolia. Todos los pacientes con proteinuria ≥ 0,5 g/24 h deben ser tratados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o con bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA). Estas medicaciones están contraindicadas durante el embarazo. La hipertensión debe ser controlada de forma estricta con un objetivo de ≤ 130/80 mmHg (nivel A). Deben utilizarse estatinas en pacientes con valores de LDL > 100 mg/dl (nivel C).

Recomendaciones para los tratamientos de inducción en pacientes con nefritis lúpica de clase ISN III/IV

Los tratamientos recomendados incluyen el micofelonato mofetil (MMF) a dosis de 2-3 g/día por vía oral o ciclofosfamida (CYC) con GC (evidencia A). Los estudios disponibles demuestran una eficacia similar de ambos regímenes, aunque hay menos datos con respecto a los resultados a largo plazo con MMF. El MMF tiene una eficacia similar en todas las razas estudiadas hasta el momento, pero tiene una probabilidad más alta de producir mejoría en afroamericanos e hispanos. El grupo de trabajo de la ACR decidió que, en comparación con otras razas, los pacientes asiáticos pueden requerir dosis más bajas de MMF y, por lo tanto, estos pacientes deben recibir hasta 2 g de MMF/día en vez de 3 g/día como otros grupos étnicos o raciales. En general, los casos más severos de NL, aquellos con semilunas y aumento reciente de creatinina, deben recibir 3 g/día. Sin embargo, estas dosis producen, con frecuencia, síntomas gastrointestinales como náusea y diarrea, que puede ser grave. Aunque se ha propuesto que tanto el ácido micofenólico (MPA) como las preparaciones de micofenolato sódico con cubierta entérica podrían producir manifestaciones gastrointestinales más leves, la evidencia no es definitiva y se necesitan nuevos estudios que están actualmente en marcha. El Panel Experto Central determinó que el MMF (2-3 g/día) y el MPA (1.400-2.160 mg/día) tienen la misma probabilidad de inducir mejoría en la NL. Actualmente, no hay evidencia para recomendar la monitorización de los valores séricos de MPA, el metabolito activo del MMF.

Con respecto a la CYC se han recomendo 2 pautas diferentes. La pauta Euro-Lupus consiste en dosis bajas de 500 mg intravenosos (i.v.) cada 2 semanas, con un total de 6 dosis seguida por terapia de mantenimiento con azatioprina (AZA) o MMF, ambos diariamente y por vía oral (nivel B). La segunda pauta es la establecida por el National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos, con dosis altas de CYC i.v. administrada a dosis de 500-1.000 mg/m^2 mensualmente durante 6 meses con terapia posterior de mantenimiento con MMF o AZA (nivel A). El régimen Euro-Lupus se recomienda, en principio, para pacientes blancos de origen étnico/racial de Europa del sur o del oeste. Sin embargo, datos preliminares obtenidos en el ensayo ACCESSS (financiado por el Immune Tolerance Network; investigadores principales: David Wofsy y Betty Diamond), en el cual se comparó la eficacia del Euro-Lupus aislado o combinado con Abatacept, demuestran una respuesta renal completa > 30% de los pacientes tratados en ambos grupos integrados por enfermos racialmente diversos de Norteamérica. A pesar de que este estudio no incluye una comparación directa entre la pauta Euro-Lupus y las dosis altas de CYC, este grado de respuesta renal es históricamente comparable, si no superior, a las tasas de respuestas obtenidas tanto con CYC NIH como con MMF.

El panel del ACR también recomienda la administración inicial de pulsos de GC i.v. (500-1.000 mg de metilprednisolona diariamente durante 3 días) coincidiendo con la iniciación de los tratamientos inmunosupresores. Estos pulsos son seguidos por GC orales (0,5-1 mg/kg/día) con disminución gradual hasta alcanzar la cantidad mínima necesaria para controlar la enfermedad (nivel C). Esta recomendación está basada en opinión experta consensuada con algunos estudios

recientes empleando pulsos iniciales y otros no. Dada la variabilidad de la NL y de las manifestaciones extrarrenales, no hay evidencia suficiente para recomendar pautas específicas de disminución de GC. Tampoco hay consenso con respecto al uso mensual de pulsos i.v. de GC, a pesar del beneficio sugerido en un estudio aislado comparado con CYC i.v. sola.

Se recomienda también el mantenimiento de la CYC o del MMF durante 6 meses, a partir de la fecha de inicio del tratamiento de inducción, con las mismos fármacos antes de introducir cambios substanciales, con la excepción de la disminución progresiva de GC. Excepciones a esta regla incluyen el empeoramiento franco después de 3 meses de tratamiento manifestado como un incremento > 50% en los valores de proteinuria o creatinina sérica (nivel A).

El MMF debe recibir prioridad con respecto a la CYC en pacientes (tanto mujeres como varones) interesados en preservar su fertilidad (nivel A). El grupo de trabajo del ACR no alcanzó un consenso en cuanto al uso de leuprolide como una medida para preservar la fertilidad femenina. Dada su clasificación como agente teratógeno de clase D, el MMF no debe usarse durante el embarazo o en mujeres enfermas que estén planeando el embarazo y debe ser suspendido al menos 6 semanas antes de la concepción.

Recomendaciones para la inducción de mejoría en pacientes con nefritis lúpica de clase IV o IV/V más semilunas celulares

Con un nivel de evidencia C se recomienda bien la CYC o el MMF junto con pulsos i.v. de GC e iniciación de GC orales (1 mg/kg/día). Es este contexto, la presencia de cualquier nivel de semilunas en la biopsia renal es suficiente para la clasificación como NL crescéntica.

Recomendaciones para la inducción de mejoría en pacientes con nefritis lúpica de clase V

Estas recomendaciones están dirigidas a la NL membranosa pura, o NL de clase V con proteinuria de rango nefrótico, e incluyen tratamiento con prednisona (0,5 mg/kg/día) más MMF 2-3 g/día (evidencia A). No hay consenso con respecto a otros tratamientos posibles. Este tratamiento también se recomienda en pacientes con elevaciones iniciales o progresivas de creatinina sérica. Ciertos especialistas, sobre todo en nefrología, prefieren reservar el tratamiento inmunosupresor para pacientes en los que la proteinuria de nivel nefrótico (> 3,5 g/24 h) persiste a pesar del tratamiento con inhibidores del ACE o BRA. Las recomendaciones ACR son consistentes con las desarrolladas conjuntamente por la EULAR (European League Against Rheumatism) y la ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association), pero difieren de las sugeridas por el grupo de trabajo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), el cual da prioridad al tratamiento con CYC i.v. a dosis de 0,5-1 g/m^2 cada 2 meses durante 1 año (6 dosis), o con ciclosporina oral a dosis de 5 mg/kg/día también durante 1 año. Las recomendaciones del grupo KDIGO están basadas en la eficacia similar del MMF y la CYC i.v. demostrada por el ensayo ALMS en el subgrupo de pacientes con NL de tipo V puro. La preferencia del KDIGO por la CYC o ciclosporina está basada en la falta de datos a largo plazo con MMF.

Recomendaciones para el mantenimiento de mejoría en pacientes que responden a la terapia de inducción

La terapia de mantenimiento consiste en AZA o en MMF (evidencia A). Sin embargo, los resultados del estudio ALMS, comparando MMF con AZA como terapia de mantenimiento en pacientes que experimentan remisión, indican superioridad del MMF a lo largo de 36 meses. No hay datos hasta la fecha que dicten la duración del período de mantenimiento con estos fármacos. Muchos reumatólogos intentar disminuir, y si es clínicamente posible suspender, el tratamiento después de 2-3 años de mantenimiento.

Recomendaciones para modificar el tratamiento en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia de inducción

En pacientes que no experimenten mejoría clínica satisfactoria con el tratamiento inicial, el agente inmunosupresor se debe cambiar de CYC a MMF, o de MMF a CYC. También se puede añadir 3 días de pulsos i.v. de GC (evidencia C). En pacientes de raza blanca, la CYC se puede usar en dosis altas (NIH) o bajas (Euro-Lupus), pero la evidencia para el uso de CYC después del fallo de MMF no es tan fuerte como para la inducción. En algunos casos, rituximab puede ser eficaz en pacientes con NL refractaria a los tratamientos convencionales y hay evidencia circunstancial de que la eficacia puede aumentar con el uso concomitante de 750 mg de CYC i.v. Aunque también hay evidencia del beneficio de los inhibidores de la calcineurina, tanto para la inducción como para la NL refractaria, no existe consenso en cuanto a su utilización.

En caso de que la NL empeore después de 3 meses de GC más CYC o MMF, se puede utilizar cualquiera de los tratamientos alternativos discutidos en el párra-

fo anterior (nivel C). No hay evidencia suficiente para recomendar otras combinaciones que están siendo estudiadas, como MMF + inhibidores de la calcineurina; rituximab + MMF; rituximab + Euro-Lupus CYC; o rituximab + belimumab.

Afectación vascular en lupus eritematoso sistémico con alteraciones renales

En el LES, el tejido renal puede exhibir alteraciones vasculares que incluyen vasculitis, necrosis fibrinoide con estrechamiento de arterias de pequeño tamaño/arteriolas (vasculopatía blanda asociada con hipertensión), microangiopatía trombótica (a menudo asociada con anticuerpos antifosfolípidos y, en algunos estudios, asociada primariamente con el anticoagulante lúdico) y trombosis de la arteria renal. El grupo de trabajo ACR recomienda que la microangiopatía trombótica sin otras manifestaciones de NL (rara) sea tratada primariamente con recambio plasmático. Sin embargo, en pacientes con NL y un componente renal significativo de oclusión vascular no inflamatoria en presencia de anticuerpos antifosfolípidos se debe considerar la anticoagulación añadida al tratamiento convencional de la NL.

Tratamiento de la nefritis lúpica durante el embarazo

Todas las recomendaciones en este apartado son de nivel C. Enfermas con NL previa, pero sin evidencia de actividad, no requieren tratamiento, aunque muchos expertos mantienen tratamiento con HCQ, sobre todo si existe actividad sistémica leve. Si hay evidencia de NL activa o existe actividad extrarrenal significativa, se recomienda el uso de GC a dosis suficientes para controlar la enfermedad, a costa de un aumento del riesgo de hipertensión y diabetes. Se puede añadir AZA si es necesario a dosis no superiores a los 2 mg/kg/día dado que, a pesar de su clasificación como agente teratógeno de categoría D, el riesgo de alteraciones fetales es bajo. Sin embargo, dada su alta teratogenicidad, no se deben usar ni CYC ni MMF. Se debe considerar la inducción de un parto temprano después de 28 semanas o tan pronto como exista un feto viable en enfermas con NL persistente de clase III/IV crescéntica.

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA NEFRITIS LÚPICA

La actividad de la NL puede determinarse con seguimiento clínico sistemático con mediciones de presión arterial, análisis de orina, cociente de proteína/creatinina urinaria (preferible en orina de 24 h debido a la variabilidad que existe en muestras puntuales) y creatinina sérica. Los valores séricos de C3/C4 y de anticuerpos frente al ADN nativo (dsADN), también contribuyen a evaluar la actividad del LES en general y de la NL. Sin embargo, estos análisis inmunológicos no juegan un papel importante en las decisiones clínicas para el tratamiento de la NL. La frecuencia de monitorización depende del nivel inicial de actividad. En pacientes con nefritis activa, la presión arterial, las variables renales y el C3/C4 y anti-dsADN se deben medir cada 2-3 meses. Los pacientes con historia de NL se deben evaluar de forma similar cada 3 meses. Durante el embarazo, enfermas con NL activa o historia previa de NL deben ser evaluadas mensualmente. Enfermos sin evidencia previa o actual de NL deben monitorizar su presión arterial cada 3 meses y las medidas analíticas al menos cada 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. New Engl J Med 2004: 350: 971-80.

Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. New Engl J Med 2011; 365: 1886-95.

Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care & Research 2012; 64: 797-808.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramón Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2010; 69: 61-4.

Morris HK, Canetta PA, Appel GB. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. Nephrology Dialysis Transplantation 2013; 28: 1371-6.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 241-50.

Página deliberadamente en blanco

21 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CARDIOPULMONARES EN EL LUPUS

J. CALVO ALÉN

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Tanto el pulmón como el corazón pueden verse afectados en el lupus eritematoso sistémico (LES) de forma variada. En ambos casos, las manifestaciones más frecuentes no comportan generalmente una excesiva gravedad y, habitualmente, responden de manera adecuada al tratamiento. Sin embargo, con una frecuencia relativamente baja también, podemos encontrar manifestaciones graves con un posible desenlace fatal. Este tipo de manifestaciones requieren tratamientos más complejos y con una respuesta clínica menos predecible. Estas pautas terapéuticas se basan más en el empirismo que en la evidencia científica, dada la dificultad de acumular experiencia en el manejo de este tipo de manifestaciones.

En el presente Capítulo se repasarán las principales manifestaciones cardiopulmonares del LES, analizando en cada una de ellas los principios fundamentales de su manejo terapéutico.

MANIFESTACIONES PULMONARES

Pleuritis

La afectación pleural es la manifestación pulmonar más frecuente del LES. La incidencia de esta manifestación se ha reportado entre un 36 y un 56%, aunque estudios en autopsias han observado signos de afectación pleural en hasta un 93% de los casos. En población española, la frecuencia de esta manifestación se ha estimado en un 34%. Los pacientes refieren dolor torácico de características pleuríticas y en la radiografía de tórax es común observar un derrame pleural unilateral o bilateral, aunque en ocasiones puede producirse inflamación pleural sin derrame. El examen del líquido pleural muestra un exudado de predominio linfocitario y con glucosa normal. La presencia de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN y valores bajos de complemento en el líquido pleural son altamente probatorios de la etiología lúpica. Resulta esencial descartar otras etiologías, fundamentalmente procesos infecciosos o la posibilidad de una tromboembolia pulmonar (TEP), siendo

para ello fundamental el análisis del líquido pleural y, en algunos casos, la realización de técnicas de imagen como una angiografía mediante tomografía computarizada (angio-TC).

El tratamiento de la pleuritis lúpica generalmente descansa en la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides a dosis bajas (10-20 mg/24 h). Se ha recomendado la utilización de antipalúdicos e incluso azatioprina en casos de evolución prolongada o casos recidivantes con la intención de ahorrar corticoides. Es excepcional que se requiera la utilización de tubos de drenaje torácico o técnicas de pleurodesis.

Neumonitis

La neumonitis aguda es una manifestación infrecuente del LES. Su frecuencia se ha estimado entre el 1 y el 14%. En población española se ha reportado una frecuencia entre el 3 y el 4% en el momento del diagnóstico de la enfermedad. El cuadro clínico es de instauración rápida y los pacientes generalmente se presentan con tos, disnea, fiebre o febrícula, taquipnea, taquicardia e hipoxemia. El cuadro requiere un abordaje rápido ya que puede conducir a fallo respiratorio y, potencialmente, a la muerte.

La radiografía de tórax y la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) torácica suelen mostrar infiltrados alveolares, parcheados de predominio basal. Este patrón no es específico, pudiéndose observar en diversos tipos de infecciones, por lo que es habitual tener que recurrir a técnicas invasivas como el lavado broncoalveolar, la biopsia transbronquial o la biopsia pulmonar abierta para la toma de muestras y completar el diagnóstico diferencial, que resulta esencial en estas circunstancias.

El tratamiento se basa en el uso de corticoides a dosis altas (1 mg/kg de peso), pudiéndose utilizar inicialmente pulsos intravenosos (i.v.) de metilprednisolona de 0,5-1 g. Es relativamente común tener que asociar inmunosupresores como azatioprina o ciclofosfamida (oral o en bolos i.v.) por falta de repuesta o incapacidad para reducir la dosis de corticoides. En caso de fallo respiratorio se puede requerir soporte ventilatorio.

Hemorragia pulmonar

La hemorragia pulmonar es un evento bastante infrecuente en el LES, pero especialmente grave por el alto índice de mortalidad que comporta. No existen datos fiables de su prevalencia real en el LES, aunque se ha comunicado que puede representar entre el 11 y el 14% de las causas de muerte en esta enfermedad. No hay datos específicos en población española a este respecto. El cuadro clínico es similar al descrito para la neumonitis aguda con importante insuficiencia respiratoria y hemoptisis, aunque este signo puede faltar en casi la mitad de los pacientes. Las pruebas de imagen también muestran infiltrados similares a los observados en las neumonitis. El lavado bronquioloalveolar suele ser diagnóstico mostrando numerosos hematíes y macrófagos cargados de hemosiderina. Otros hallazgos que son muy probatorios de esta patología son la caída súbita e inexplicada del hematocrito y el aumento de la difusión de CO en las pruebas de función respiratoria.

El tratamiento de esta complicación debe ser precoz y agresivo debido a su mal pronóstico. Requiere la utilización de corticoides a dosis altas (se puede comenzar con la administración de bolos i.v. de metilprednisolona) y ciclofosfamida i.v., generalmente en combinación con sesiones de recambio plasmático, que ha mostrado mejorar el pronóstico de esta manifestación clínica.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

A diferencia de otras enfermedades autoinmunes sistémicas como la esclerodermia o la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una complicación rara en el LES; al menos en su forma sintomática. La máxima prevalencia comunicada ha sido del 3%, aunque tampoco dispongamos de datos específicos de pacientes españoles. A nivel clínico, los pacientes presentan diversos grados de disnea progresiva y tos no productiva. La instauración del cuadro es insidiosa y el grado de progresión variable. El diagnóstico se basa en las pruebas de imagen (radiografía y TACAR) que mostrarán infiltrados más o menos extensos con un patrón fundamentalmente intersticial, pudiendo, según los casos, combinarse con imágenes más evolucionadas de áreas de panalización y destrucción de parénquima pulmonar. La presencia en la TACAR de imágenes de exudación alveolar que producen el llamado patrón en "vidrio deslustrado" se correlaciona con la presencia de inflamación activa y, por tanto, potencialmente reversible con tratamiento. Las pruebas de función respiratoria que presentan un patrón restrictivo con hipoxemia y un aumento de la diferencia alveoloarterial se describen en el Capítulo 10. La biopsia pulmonar permite definir mejor el tipo histológico exacto de EPID, siendo la neumonía intersticial no específica la forma más común. No obstante, solo es necesaria en caso de dudas diagnósticas razonables que obliguen a descartar otras posibles etiologías.

Respecto al tratamiento, el más recomendado es la utilización de corticoides (0,5-1 mg/kg de peso) en combinación con ciclofosfamida. La utilidad real de los corticoides en este contexto es discutible y podría ser tanto mayor cuanto más evidencia de inflamación ac-

tiva pulmonar exista. En cualquier caso, su utilización debe ser siempre adecuadamente valorada y sopesada con los posibles perjuicios que pueden producir (infecciones, osteoporosis, etc.). La ciclofosfamida habitualmente es el inmunosupresor de elección, especialmente en pacientes graves, por la experiencia acumulada en la esclerodermia. También se ha utilizado la azatioprina y últimamente, además, el mofetil micofenolato, aunque la falta de estudios controlados impide poder hacer recomendaciones definitivas. Finalmente, decir que se suele recomendar la utilización combinada de un antioxidante (N-acetilcisteína) que ayuda a preservar la función pulmonar.

Afectación vascular pulmonar

Se pueden observar dos tipos de manifestaciones: la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la TEP.

La HAP en el LES es una manifestación poco frecuente. Se han reportado prevalencias entre el 0,5 y el 14%. Los pacientes presentan disnea progresiva y, en fases más avanzadas, signos de fallo derecho. La prueba diagnóstica inicial en caso de sospecha es la ecocardiografía y la confirmación se hará mediante estudio hemodinámico. El tratamiento fundamental de la HAP en el LES no se diferenciará de lo que se realiza en la HAP primaria. En caso de respuesta positiva a los antagonistas del calcio en el estudio hemodinámico se probará con nifedipino a dosis altas. En caso de prueba negativa o fallo en la respuesta se utilizarán inhibidores de la endotelina 1 (bosentán o ambrisentán) y/o los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo o tadalafilo) y, en fases más avanzadas, los análogos de las prostaglandinas (epoprostenol en perfusión continua, iloprost inhalado, treprostinil subcutáneo o beraprost oral). La utilización de los nuevos estimuladores y activadores de la guanilato ciclasa (riociguat o cinaciguat), con buenas perspectivas en la HAP primaria y la secundaria a enfermedad tromboembólica, no cuenta con ninguna experiencia en LES actualmente. Además del uso de terapias específicas para la HAP, en el LES (especialmente si hay datos de actividad) estaría justificado utilizar corticoides y ciclofosfamida, que en algunos pacientes puede ayudar a mejorar el cuadro vascular pulmonar. La anticoagulación no parece justificarse salvo en aquellos casos en que se demuestre que la HAP es secundaria a tromboembolias de repetición.

Respecto a la TEP, es una manifestación que se asocia a los pacientes que presentan un síndrome antifosfolípido asociado. Su manejo no se diferencia de la TEP en pacientes no lúpicos y requiere anticoagulación, que será temporal o continua según las características clínicas de los pacientes.

Otras manifestaciones

El síndrome del pulmón encogido es una manifestación infrecuente que se caracteriza por disnea en pacientes sin afectación pulmonar parenquimatosa y que en la radiografía de tórax muestran volúmenes pulmonares disminuidos, elevación diafragmática y atelectasias basales. Funcionalmente se observa un patrón restrictivo. La causa de este síndrome no está establecida. Se ha especulado con una disfunción del diafragma, pero no siempre se ha demostrado. En cualquier caso, ante su sospecha se requiere una evaluación de posible patología neuromuscular en estos pacientes. El cuadro puede no ser progresivo y no requerir tratamiento. Si lo precisa se utilizan agentes betamiméticos inhalados, teofilina y corticoides (dosis entre 0,5-0,75 mg/kg) y, en casos refractarios, inmunosupresores.

Se han descrito casos de hipoxemia aguda reversible en pacientes lúpicos que presentan cuadros de disnea aguda con hipoxemia, hipocapnia y elevación del gradiente alveoloarterial sin alteraciones relevantes en las pruebas de imagen pulmonar. El cuadro parece que se debe a una activación del complemento y del endotelio vascular de la circulación pulmonar, que conduce a fenómenos de leucoagregación intravascular en dicho árbol vascular, conduciendo a una alteración de la difusión. Generalmente el cuadro se normaliza con oxigenoterapia y utilización de corticoides.

Finalmente, se han descrito de forma aislada casos de obstrucción de vías respiratorias de pequeño calibre, fundamentalmente en forma de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO). Estos cuadros producen imágenes de infiltrados parcheados y a veces pueden ser difíciles de diferenciar de una neumonitis o de infecciones. Suelen responder bien a los corticoides.

MANIFESTACIONES CARDÍACAS

Pericarditis

La afectación pericárdica es la más frecuente de las manifestaciones cardíacas. Se han comunicado prevalencias muy variables de esta manifestación. En población española, la frecuencia de pericarditis clínica se ha visto en torno al 26% de los pacientes. Clínicamente, se caracteriza por dolor subesternal que puede o no acompañarse de disnea y/o fiebre. No es frecuente que produzca deterioro hemodinámico grave ni afectación constrictiva crónica. El electrocardiograma (ECG) suele mostrar alteraciones más o menos típicas de la repolarización, pero la prueba fundamental para el diagnóstico es la ecocardiografía.

El tratamiento es semejante al expuesto para la pleuritis, de hecho ambas manifestaciones suelen presentarse de forma simultánea. Los AINE son la primera línea de tratamiento, aunque con frecuencia se necesitan corticoides a dosis medias (0,5 mg/kg). Los antipalúdicos pueden ser especialmente importantes en casos recidivantes. En casos graves se pueden necesitar corticoides a dosis altas, y en los casos excepcionales que se presenten datos de taponamiento cardíaco se requerirá pericardiocentesis de urgencia.

Miocarditis

La miocarditis como manifestación clínica es infrecuente, aunque estudios ecocardiográficos y autópsicos han mostrado que la frecuencia de la afectación inflamatoria del miocardio a nivel subclínico es bastante más alta, pudiendo llegar al 50% de los casos. Los pacientes pueden presentar taquicardia, signos de insuficiencia cardíaca y ocasionalmente fiebre. En el laboratorio, además de los posibles datos de actividad lúpica, suele observarse un aumento de la isoenzima miocárdica de la creatincinasa (CK-MB).

De cara al tratamiento es importante descartar otras posibles etiologías como problemas tiroideos, cuadros sépticos, toxicidad medicamentosa (p. ej., cardiomiopatía por cloroquina) o miocarditis de origen viral. El diagnóstico se basará en el contexto clínico y analítico y en pruebas complementarias como el estudio ecocardiográfico o la gammagrafía miocárdica con galio. En raras ocasiones puede ser necesaria una biopsia endomiocárdica. El tratamiento se basa en los corticoides a dosis altas (1 mg/kg de peso), con la posibilidad de utilización de pulsos de metilprednisolona al inicio. Como en otras situaciones, se utilizarán inmunosupresores en casos refractarios. En algunos casos se ha comunicado el beneficio de la utilización de plasmaféresis.

Endocarditis

La afectación del endocardio valvular no es infrecuente en el LES, pero su incidencia real es difícil de establecer porque muchas veces cursa de forma subclínica. Parece que existe una asociación con la presencia de un síndrome antifosfolípido secundario. La forma más clásica es la denominada endocarditis de Libman-Sacks que produce verrugas fibroinflamatorias. También puede verse afectación valvular en forma de engrosamiento difuso de los velos valvulares. La válvula más frecuentemente afectada es la mitral, seguida de la válvula aórtica. Desde el punto de vista clínico, predomina la insuficiencia valvular sobre la estenosis, se pueden producir fenómenos cardioembólicos y predispone a la sobreinfección valvular.

El tratamiento dependerá de la situación clínica del paciente. Si se trata solo de un hallazgo ecocardiográfico no precisará tratamiento. En caso de repercusión clínica en el contexto de un paciente con LES activo, puede ser que el tratamiento de la propia enfermedad de base mejore la valvulopatía y que esta no requiera tratamiento específico. En aquellos casos con sintomatología valvular mantenida e independiente de la propia actividad de la enfermedad se requerirá un tratamiento cardiológico específico con diuréticos y fármacos vasoactivos y, en ocasiones, se podrá plantear la necesidad de cirugía valvular. Finalmente, señalar que los pacientes con endocarditis lúpica requerirán profilaxis antibiótica en procedimientos que puedan producir bacteriemias.

SITUACIÓN CLÍNICA: DISNEA EN UN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Ante un paciente con disnea en un paciente lúpico hay que considerar bastantes y variadas situaciones (fig. 21.1). En primer lugar habrá que discriminar si el origen es cardiológico o pulmonar y, en cada caso, diferenciar si es algo relacionado con la enfermedad, si es una complicación infecciosa o tóxica o si se trata de una comorbilidad. Inicialmente y tras la evaluación clínica del paciente, las pruebas que dispondremos serán el ECG, la radiografía de tórax, la gasometría y las pruebas analíticas. Con ello sabremos el tipo de afectación pulmonar, el grado de repercusión gasométrica y si analíticamente hay datos que sugieran actividad lúpica (anti-DNA y complemento bajo), infección (hemograma y fórmula, PCR, procalcitonina) o afectación cardíaca (péptido natriurético cerebral, CK-MB). En este momento es probable que podamos diferenciar si el problema es de origen cardíaco o pulmonar.

En el primer caso, el siguiente paso será un estudio ecocardiográfico que, junto a los datos clínicos y analíticos previos, nos ayudará a decidir si el problema es relacionable o no con la enfermedad de base. Así podremos encontrar afectación pericárdica, miocárdica (miocarditis o miocardiopatía y disfunción ventricular de diferente grado) o endocarditis. Cualquiera de estas situaciones pueden ser debidas al LES o a una comorbilidad (p. ej., miocardiopatía dilatada de otro origen, valvulopatía reumática o degenerativa, endocarditis infecciosa, etc.), por lo que es posible que se requieran pruebas adicionales para completar el diagnóstico (examen del líquido, serologías virales, hemocultivos, etc.). Un caso especial es la detección de datos que su-

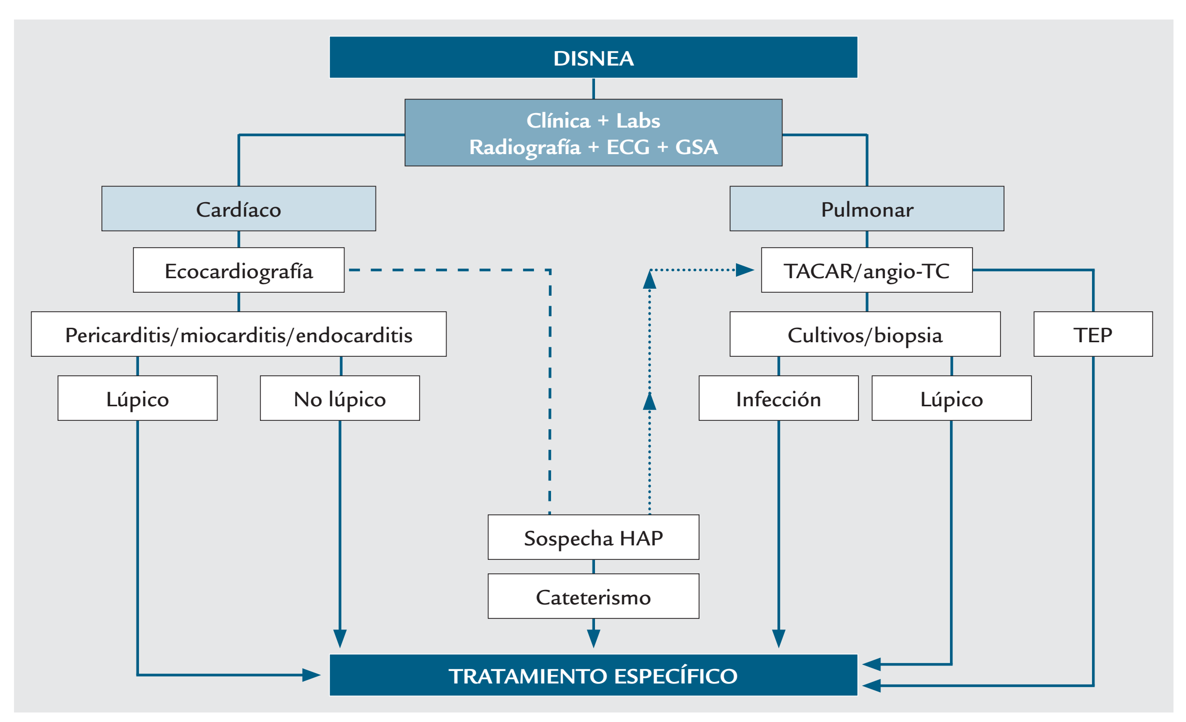


FIGURA 21.1 ■ Algoritmo de decisión en el estudio de un paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) que se presenta con disnea. Angio-TC: angiografía mediante tomografía computarizada; ECG: electrocardiograma; GSA: gasometría arterial; HAP: hipertensión arterial pulmonar; Labs: pruebas de laboratorio; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución; TEP: tromboembolia pulmonar.

gieran HAP. Estos pacientes probablemente requerirían una angio-TC para descartar TEP y, en caso negativo, estudio hemodinámico.

En el caso de un origen pulmonar del problema, la siguiente prueba diagnóstica será habitualmente una TACAR (± angio-TC), salvo que la radiografía simple haya mostrado claramente que se trata de una pleuritis, con lo cual se actuará en consecuencia. Esto nos permitirá una mejor definición de las imágenes pulmonares. Si se confirma una TEP se procederá a anticoagular al paciente. En caso de sospecha de infección habrá que solicitar diversas pruebas adicionales como: cultivo de esputo, hemocultivos, lavados bronquioalveolares con tinciones especiales para determinados microorganismos (*Pneumocystis jiroveci*, micobacterias, etc.). Si finalmente se define alguna complicación específica del LES (neumonitis, hemorragia pulmonar, BONO, EPID, pulmón encogido, etc.), se llevará a cabo el tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Cervera A, Font J, Pare C, Azqueta M, Pérez-Villa F, López-Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. Ann Rheum Dis 1992; 51: 156-9.

D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G, Manzi S. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. En: Wallace DJ, Hahn BH, editors Dubois' Lupus Erythematosus. 6.ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 645-83.

Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del-Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence, morphologic types and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. N Eng J Med 1988; 319: 817-23.

Khamashta M, Vilardell M. Lupus Eritematoso Sistémico. 3.ª ed. Caduceo Multimedia, Barcelona, 2009.

Maksimowicz-McKimmon, Manzi S. Heart. En: Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T, editors. Systemic Lupus Erythematosus. 5.ª ed. London, Elsevier, 2011; 833-44.

Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Clin Chest Med 1998; 19: 641-65.

Página deliberadamente en blanco

22

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA

J.L. MARENCO DE LA FUENTE

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN. COMENTARIOS A LA CLASIFICACIÓN

Las manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) constituyen uno de los aspectos que más condicionan el pronóstico de los pacientes con lupus, conjuntamente con las renales. Cuando analizamos las series de diferentes autores, encontramos notables variaciones de la frecuencia, tanto como 10-90%, obviamente en función de lo que definamos como tal. En los criterios diagnósticos de lupus del Colegio Americano de Reumatología (ACR) se contempla exclusivamente la presencia de convulsiones y psicosis, aunque en la versión inicial se incluyeron déficits neurológicos focales. Se han realizado numerosas clasificaciones de las manifestaciones NP asociadas a lupus, según las características clínicas y la asociación a determinados anticuerpos. En 1999, el ACR establece 19 síndromes NP relacionados con lupus, de los cuales 7 son referidos al sistema nervioso periférico (SNP). Muchas de estas manifestaciones son frecuentes en lupus y en la población general, como el caso de las cefaleas, las alteraciones de ánimo o los déficits cognitivos menores. Estas manifestaciones fueron comparadas con la población general en un estudio referido a una población de 440.000 sujetos en Finlandia; alguno de los 19 síndromes NP estaban presentes en el 91% de pacientes diagnosticados de lupus, pero también en el 56% de la población sana, lo cual habla de una especificidad muy baja (0,46). Tras eliminar manifestaciones menores como cefalea, déficit cognitivo o depresión leves y polineuropatía sin cambios electromiográficos, la especificidad mejora hasta 0,93.

Con criterios aún más restrictivos, un estudio prospectivo en 370 pacientes diagnosticados de lupus, seguidos durante 3 años, encuentra 16 pacientes con manifestaciones "mayores" del sistema nervioso central (SNC) (ictus, convulsiones, psicosis, crisis comiciales, desmielinización, mielitis transversa, corea, meningitis aséptica y síndrome confusional agudo), una proporción de 4,3%, cifra muy alejada del 90% que refleja alguna serie. Los autores no encuentran ningún paciente con un déficit cognitivo severo, definido como un test de *mini-mental state* inferior a 25 (normal de 27 a 30).

La afectación del SNC en lupus confiere mal pronóstico a la enfermedad, por ello es importante diferenciar manifestaciones mayores y menores. Si bien es cierto que los

criterios ACR reconocen 19 síndromes asociados a lupus, algunos de ellos como cefaleas, cambios de ánimo, polineuropatías o déficits de atención, requieren una actitud de especial prudencia antes de considerarlas secundarias a lupus y su gravedad a efectos terapéuticos. La relación con el lupus puede ser confusa en algunos cuadros como cefalea, depresión o déficits cognitivos leves. Al evaluar un lupus NP, debemos diferenciar manifestaciones mayores o menores, primarias o secundarias y su posible relación con trombosis. Es fundamental el cribado de causas secundarias, metabólicas, por fármacos, hipertensión o infecciones, y determinar los posibles mecanismos patogénicos involucrados para establecer un abordaje terapéutico.

Las manifestaciones NP mayores con mayor frecuencia (5-15%) son las convulsiones y los cuadros vasculares, en su mayoría trombosis; y los déficits cognitivos graves, las psicosis y la polineuropatía son más infrecuentes (1-5%) y el resto son raros (< 1%).

PATOGENIA

Los mecanismos patogénicos incluyen daño vascular o neuronal mediado por anticuerpos, producción intratecal de citocinas inflamatorias, alteración de la barrera hematoencefálica y aterosclerosis acelerada.

Los déficits focales se asocian a mecanismos de trombosis y, por tanto, a anticuerpos antifosfolípidos (AAF), en tanto que las formas difusas se asocian a la presencia de anticuerpos antineuronales. Si bien el complejo AAF (anticardiolipina [aCL], anti-β2 glucoproteína I [β_2-GPI] o anticoagulante lúpico (AL) o el síndrome antifosfolípido (SAF) están presentes en un porcentaje alto de lupus NP, tanto difusos como focales, se han relacionado con crisis comiciales, déficits cognitivos, alteraciones del movimiento, mielitis y, especialmente, accidentes cerebrovasculares. Los anti-Ro y SSA parecen tener una menor relación con manifestaciones NP, un efecto protector difícil de explicar a la vista de una mayor presencia de complicaciones del SNC en pacientes con síndrome de Sjögren y anti-Ro positivo. En general hay una mayor actividad inflamatoria del lupus en pacientes con cuadros NP.

Las formas difusas, especialmente la psicosis, se asocian a la presencia de anticuerpos antineuronales, anti-P ribosomal y antilinfocitarios, con afinidad cruzada con antígenos neuronales. Se ha descrito afinidad de anticuerpos anti-ADN por el receptor NR2 de glutamato capaz de inducir ruptura de la barrera hematoencefálica y citotoxicidad neuronal.

La presencia de vasculitis cerebral es rara, pese a que, generalmente, las manifestaciones NP aparecen con signos de actividad inflamatoria; en un estudio de 50 necropsias de pacientes con lupus, el 74% tenía clínica NP, la mitad tenía lesiones en SNC, no se encontró vasculitis activa en ningún paciente, refiriéndose infarto embólico en 10 pacientes, 5 de ellos con endocarditis de Libman-Sacks, signos de valvulitis en 2 y trombos en corazón izquierdo en 2 pacientes. En 14 pacientes se describe clínica de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y 8 pacientes tenían signos de infección del SNC.

CLÍNICA

La mayoría de las manifestaciones NP aparecen en el primer año de la enfermedad, en el curso de un brote de actividad inflamatoria en otros órganos o de forma aislada. Los cuadros mayores más comunes son accidentes cerebrovasculares, psicosis y crisis comiciales; se han descrito todos los tipos, generalizadas, parciales, complejas. El caso más habitual es la aparición de crisis convulsivas generalizadas en pacientes con brote inflamatorio de la enfermedad. Ocasionalmente hay una historia de convulsiones en pacientes que desarrollan síntomas o cambios analíticos de lupus, que podrían ser lupus no diagnosticados. Las convulsiones pueden evolucionar a estatus convulsivo, asociado a un pronóstico fatal en un porcentaje importante de pacientes y deben considerarse una manifestación grave, que requiere tratamiento agresivo del lupus junto al tratamiento sintomático.

Los cuadros vasculares, ya sea cerebrales o mielitis transversa, habitualmente se presentan en pacientes con SAF, con enfermedad activa o de forma aislada. El déficit puede ser estable o reversible, en forma de ataques isquémicos transitorios o amaurosis fugaz. La aparición al inicio de la enfermedad habla de un origen primario, en tanto que pacientes con larga enfermedad, altas dosis acumuladas de glucocorticoides y otros factores de riesgo, como hipertensión, sugieren la posibilidad de origen arteriosclerótico.

Es frecuente, entre los pacientes con lupus, fallos de memoria reciente, incapacidad para concentrarse o “despistes”; los déficits cognitivos graves son raros, todo ello englobado como síndrome orgánico cerebral, término actualmente en desuso. La psicosis, otra manifestación tradicionalmente relacionada con actividad inflamatoria lúpica, ocasionalmente puede ser la manifestación inicial. Los pacientes presentan nivel disminuido de conciencia, a veces acompañado de delirios o conducta inapropiada. No debemos considerar como lupus NP los cuadros depresivos menores, que pueden relacionarse con un diagnóstico de enfermedad crónica potencialmente grave y sin posibilidad de cura definitiva.

Entre las alteraciones del movimiento, la corea es la más común y suele constituir un cuadro aislado. Los pacientes experimentan movimientos involuntarios, irregulares, rápidos, que afectan a extremidades y que desaparecen durante el sueño. Habitualmente no encontramos lesiones en estudios de imagen. En pacientes jóvenes, el lupus debe considerarse como primera opción diagnóstica, al estar prácticamente desaparecida en nuestro medio la fiebre reumática. Suele ocurrir en el seno de un brote de actividad y, ocasionalmente, puede tener un único episodio, que mejora con el tratamiento, sin recidivas.

La aparición de síndrome confusional agudo puede relacionarse con isquemia cerebral, pero obliga a descartar cuadros secundarios, fundamentalmente metabólicos, infecciosos o medicamentosos. Podemos encontrar deterioro cognitivo grave en pacientes con elevada actividad inflamatoria; los cuadros cerebrovasculares repetidos pueden originar demencia.

Las neuropatías craneales habitualmente afectan a los nervios oculomotores (III, IV y VI), al VIII y más raramente a V y VII. La aparición de pares más bajos obliga a descartar lesiones de puente y meningitis basales. La neuritis óptica puede asociarse a AAF, pero dado el grupo de pacientes, en general mujeres jóvenes, obliga a descartar esclerosis múltiple.

Las manifestaciones del SNP deben considerarse relacionadas con lupus cuando hay cambios electrofisiológicos y actividad inflamatoria, generalmente en forma de polineuropatía y, menos común, mononeuritis; también pueden verse cuadros seudo Guillain-Barré o miastenia gravis.

DIAGNÓSTICO

En general, los cuadros NP mayores son muy llamativos; la aparición de convulsiones, déficits focales o alteraciones del comportamiento crean alarma importante en el paciente y el clínico. La actitud diagnóstica inicial es establecer su relación con lupus y definir la posible lesión del sistema nervioso. Más difícil resulta interpretar déficits cognitivos, cambios de carácter, depresión o psicosis.

En general, la afectación NP primaria aparece pronto en el curso del lupus, a menudo en el primer año y, a veces, como primer síntoma de la enfermedad; en la evaluación de un ictus en un paciente joven, siempre debe tenerse en mente lupus y SAF. En pacientes con larga evolución y factores de riesgo, hipertensión, tratamiento prolongado con glucocorticoides o nefropatía, podemos sospechar una patogenia secundaria. El tratamiento con prednisona puede justificar cambios de comportamiento, incluso psicosis, en general con dosis altas; sin embargo hay una susceptibilidad individual y hemos observado reacciones adversas con dosis menores e incluso están descritas con pautas a días alternos. Deben descartarse infecciones, ya sean sistémicas o directamente del SNC.

Exceptuando los déficits cognitivos severos, que son infrecuentes, resulta difícil evaluar mediante tests psicológicos, especialmente si no disponemos de registros basales en los pacientes. El ACR sugiere una batería de test de 1 h de duración, que raramente se realiza en la clínica habitual. El test de *mini-mental state* es fácil y rápido de realizar, sensible para detectar déficits notables (< 25).

A efectos del tratamiento se debe evaluar el grado de actividad inflamatoria y la posible participación de un mecanismo de trombosis. La existencia de citopenias, especialmente trombopenia, test de Coombs directo positivo, disminución de cifras de complemento o alteraciones del sedimento urinario, permiten establecer el grado de actividad inflamatoria, al igual que los índices compuestos de actividad (SLEDAI, BILAG, etc.). La presencia de (AAF, AL, aCL o anti-B2 GPI) orientará la necesidad de tratamiento antitrombótico. El tratamiento de base de la enfermedad puede estar basado en inmunosupresión, antiagregación-anticoagulación o una combinación de ambas estrategias, en función de los resultados descritos.

Los estudios de líquido cefalorraquídeo son obligatorios en pacientes con clínica de SNC o SNP. La principal utilidad es el cribado de causas secundarias; además de los cultivos se debe incluir estudio de herpes simple y virus JC. En las formas primarias podemos encontrar cambios inespecíficos, alteraciones citológicas, síntesis intratecal de inmunoglobulinas, citocinas y determinados anticuerpos, en general como parte de estudios de investigación.

Los trazados del electroencefalograma (EEG) normalmente son patológicos en pacientes con crisis comiciales; en déficit cognitivos graves o psicosis podemos encontrar enlentecimiento generalizado. La sensibilidad puede aumentar con privación de sueño y técnicas cuantitativas de EEG.

Los estudios de imagen son un poco decepcionantes en cuanto a sensibilidad y especificidad. La TC tiene su utilidad fundamental en el cribado de infartos o hemorragias, por su rapidez y disponibilidad. Es una técnica poco sensible en la evaluación de formas difusas. Los pacientes de larga evolución, tratados con glucocorticoides, pueden presentar signos de atrofia cerebral, en forma de circunvoluciones más marcadas.

La resonancia magnética (RM) se considera el *gold standard* de las pruebas de imagen en lupus NP, aumenta la sensibilidad en la detección de lesiones, especialmente en formas focales, pero también en difusas. Algunas lesiones pueden observarse en pacientes asintomáticos o con otras enfermedades. En un estudio de RM en 74

pacientes con lupus NP (6 tenían SAF), casi la mitad tenía una RM normal. Los autores diferencian 4 tipos de hallazgos, con protocolos T1, T2, FLAIR.

- Lesiones focales hiperintensas de la sustancia blanca o gris. Las más comunes, 49% de los pacientes, afectan solo a la sustancia blanca y en un 5% también a la sustancia gris. En general, no captan gadolinio y probablemente reflejan vasculitis o vasculopatía.
- Zonas con agregados de lesiones hiperintensas de la sustancia blanca, habitualmente periventriculares, se supone que son secundarias a una anoxia crónica.
- Lesiones corticales difusas, en un 12% de los pacientes, se suponen secundarias a un daño neuronal inducido por anticuerpos o cambios poscomiciales.
- RM normal, un 42% de todos los pacientes con clínica NP.

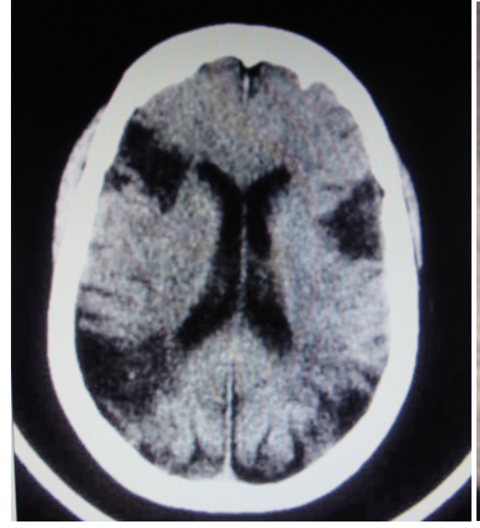
La RM es un método poco sensible de detección de lesiones en lupus NP, con escasa relación clinicolesional. En las formas difusas, las lesiones más comunes se localizan en la sustancia blanca, puntiformes hiperintensas, aisladas o agrupadas, y son muy inespecíficas; podemos verlas en pacientes con lupus sin manifestaciones NP, hipertensos, incluso población normal. En pacientes con déficits focales es posible encontrar lesiones en RM, coincidentes con la zona clínicamente afectada, potencialmente reversibles, especialmente si no observamos lesión en tomografía computarizada. Se puede observar mejoría o desaparición de las lesiones con el tratamiento. Las secuencias DTI *(diffuse tensor imaging)* y DWI *(diffusion weighted imaging)* de la RM pueden permitir diferenciar lesiones agudas o crónicas. Algunas técnicas pueden aumentar la sensibilidad de la RM, como la espectroscopia o estudios de difusión, que pueden revelar lesiones no detectadas por RM convencional.

La PET (tomografía por emisión de positrones) mide la actividad metabólica del tejido cerebral utilizando fluoro-desoxiglucosa. Se describe un metabolismo aumentado en la sustancia blanca en fases más precoces, y en fases más avanzadas se encuentran zonas de hipometabolismo en el lóbulo frontal, occipital o parietal, que podrían reflejar zonas de apoptosis cerebral. Recientemente se ha descrito un aumento del metabolismo en la sustancia blanca, que se correlaciona con el grado de actividad inflamatoria en pacientes con lupus incluso sin enfermedad NP.

La SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón único) permite observar zonas de hipoperfusión, sobre todo en lóbulos frontal y temporal, en pacientes con lupus NP, que no están presentes en población normal, y pacientes con lupus sin enfermedad NP activa. Se trata de una técnica sensible, con escasa correlación clinicolesional, útil en formas difusas.

Raramente se precisa recurrir a la arteriografía, salvo en casos con sospecha de trombosis de grandes vasos o aneurismas.

En las figuras 22.1 a 22.5 se presentan varios casos que han sido observados en nuestra clínica con los hallazgos radiológicos.



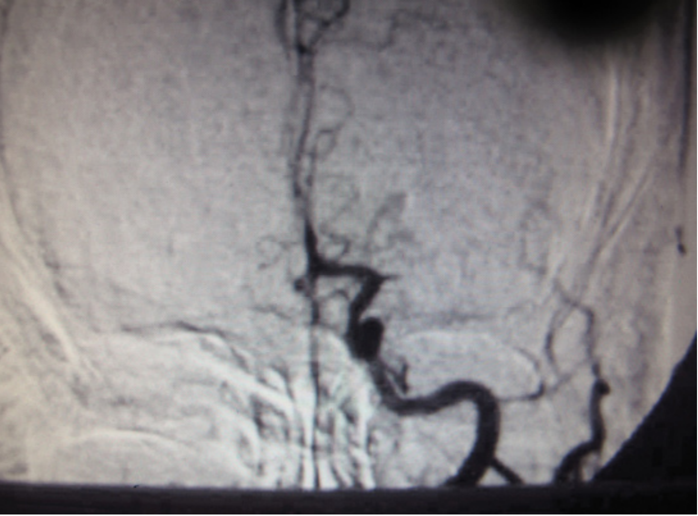


FIGURA 22.1 ■ Paciente 1. Mujer de 45 años que ingresa por pérdida de conciencia, hemiplejia derecha, fiebre, anemia hemolítica y nefritis. Diagnosticada de síndrome antifosfolípido catastrófico. En la TC se aprecian múltiples infartos en diferente estadio evolutivo. La arteriografía muestra obstrucción de la arteria cerebral media.

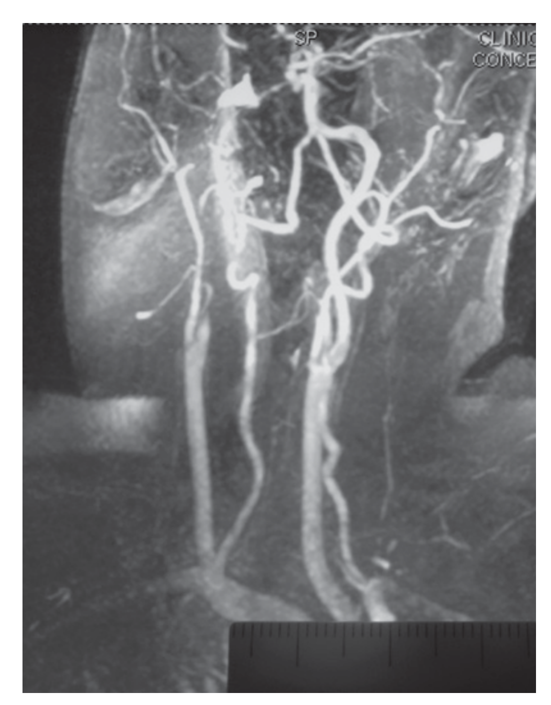


FIGURA 22.2 ■ Paciente 2. Niña de 12 años diagnosticada de lupus y síndrome antifosfolípido. Desarrolla ictus con hemiplejia derecha. La arteriografía muestra obstrucción de la carótida interna izquierda. En la ecocardiografía se aprecia un trombo sésil, adherido a válvula mitral.

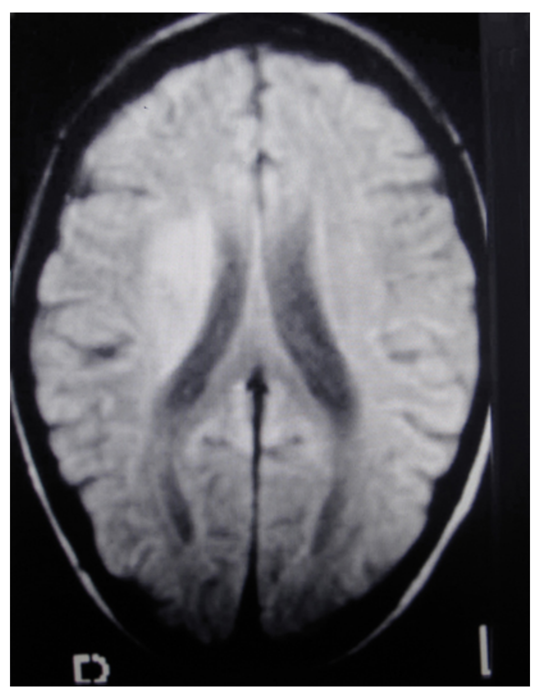


FIGURA 22.3 ■ Paciente 3. Mujer de 13 años, con lupus activo con fiebre, artritis, vasculitis, desarrolla convulsiones generalizadas seguidas de hemiparesia izquierda. La resonancia magnética (RM) muestra lesiones en cápsula interna. Tomografía computarizada normal. Recuperación clínica y RM después de tratamiento inmunosupresor.

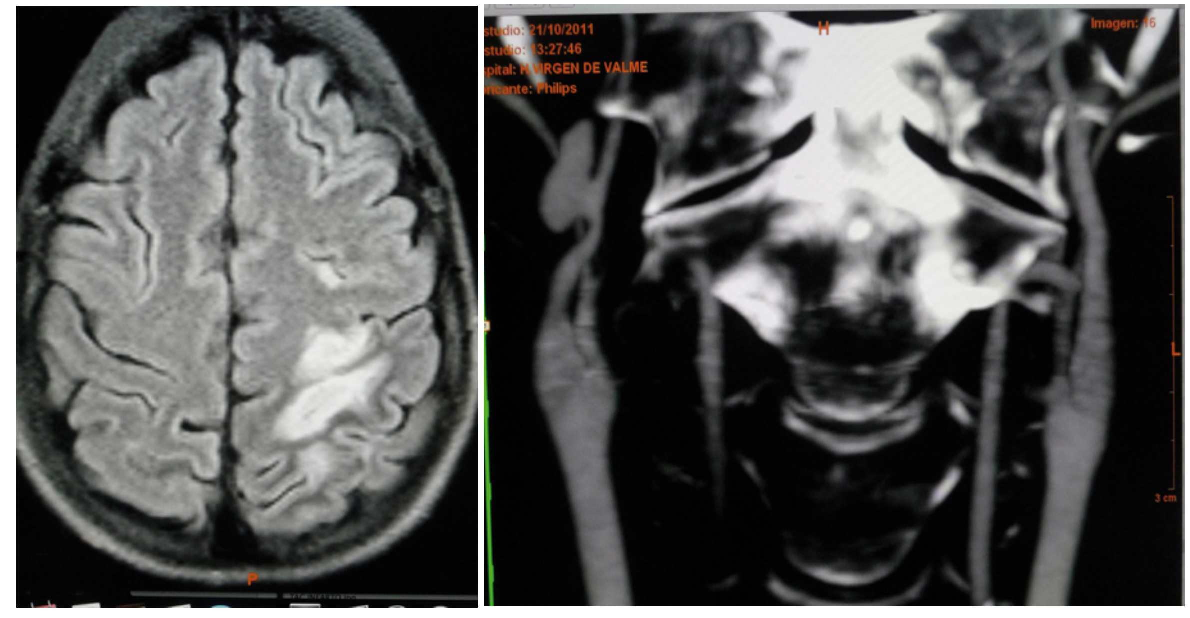


FIGURA 22.4 ■ Paciente 4. Paciente de 31 años, lupus aCL+, 2 abortos previos, gestante (tercer trimestre), tratada con heparina de bajo peso molecular. Ingresa por cefalea, vómitos, hipertensión severa. Desarrolla hemiparesia derecha y disartria. En la resonancia magnética (RM) se aprecia infarto parietal izquierdo. La angiografía muestra disección de ambas carótidas, con formación de seudoaneurisma sacular.

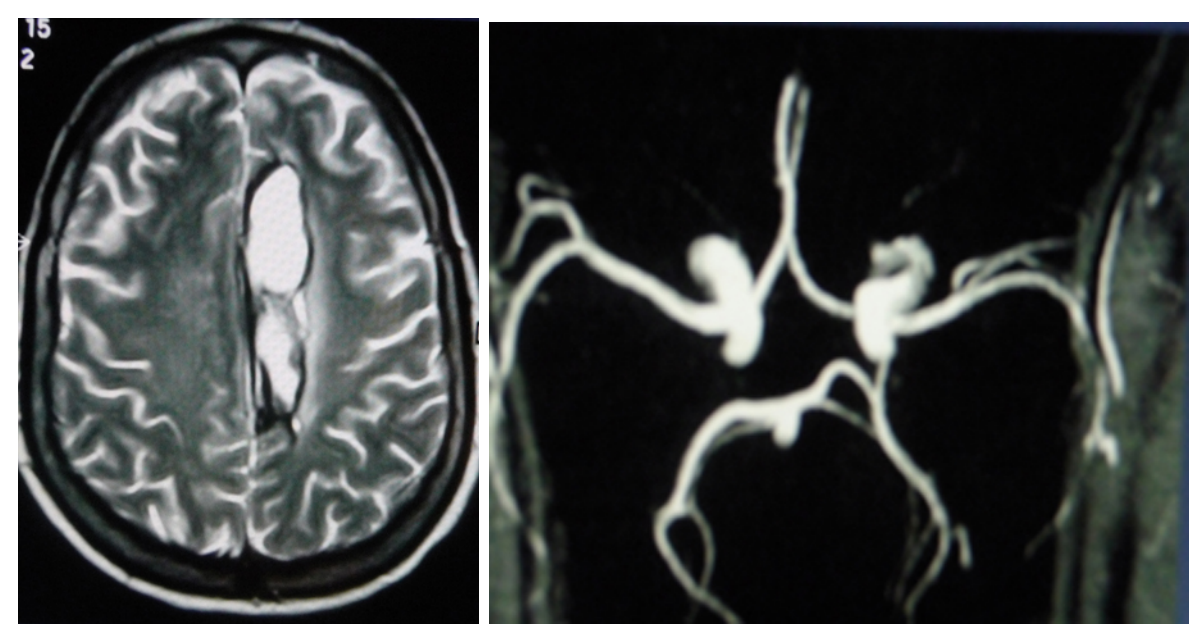


FIGURA 22.5 ■ Paciente 5. Paciente de 50 años diagnosticado de lupus. Desarrolla ceguera de ojo izquierdo por trombosis de arteria central de la retina en el contexto de síndrome antifosfolípido e inicia anticoagulación. A los 6 meses ingresa por cefalea intensa, bajo nivel de conciencia y hemiparesia derecha. La RMa muestra hematoma intraventricular. La angiografía revela aneurisma paraoftálmico bilalateral.

TRATAMIENTO

En primer lugar se debe descartar una causa secundaria, diferente o relacionada con lupus, como hipertensión, uremia, infecciones y, sobre todo, fármacos (fig. 22.6). Los glucocorticoides pueden provocar síntomas de difícil distinción con cuadros primarios, especialmente en cuadros difusos, cefalea, déficits de atención o concentración, cambios de comportamiento, incluso psicosis. Una vez descartadas estas causas secundarias tenemos que plantear el tratamiento de los síntomas y el abordaje de la enfermedad de base, ya sea en el sentido de inmunosupresión, en el de anticoagulación o ambos.

Las manifestaciones NP pueden requerir tratamiento sintomático, que habitualmente no difiere de los síndromes no relacionados con lupus, con anticomiciales, antidepresivos o antipsicóticos. En un cuadro convulsivo único, ocurrido durante un brote inflamatorio sin recidivas, no es preciso iniciar un tratamiento anticomicial; en caso de repetir se debe valorar mantener el tratamiento durante unos meses; ocasionalmente se precisa tratamiento continuado, sobre todo cuando hay secuelas de un cuadro vascular. Pese a la existencia de lupus inducido por numerosos fármacos anticomiciales, no es necesario evitarlos.

En pacientes que presentan una gran actividad clínica o analítica, anemia, otras citopenias o cambios del

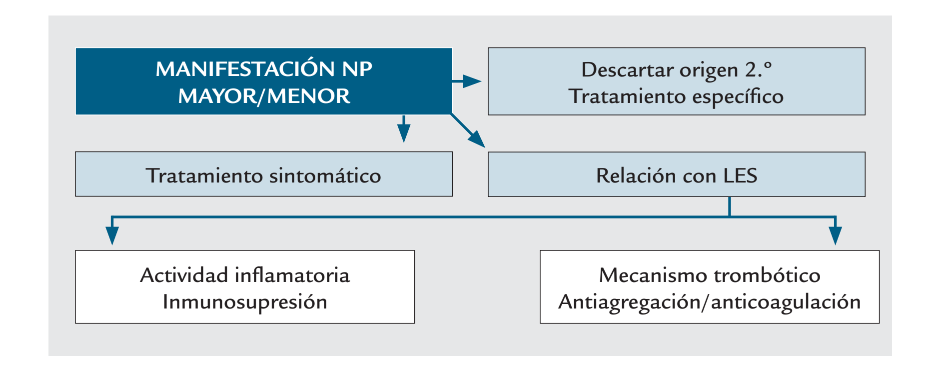


FIGURA 22.6 ■ Algoritmo diagnóstico terapéutico. Evaluar la gravedad del caso. Tratamiento sintomático cuando se requiera, independiente de su relación con lupus. Establecer la relación con lupus. Diferenciar si hay actividad inflamatoria (tratamiento inmunosupresor) o mecanismo de trombosis (antiagregación/anticoagulación).
LES: lupus eritematoso sistémico; NP: neuropsiquiátrica.

sedimento urinario, debemos realizar un enfoque terapéutico de inmunosupresión con dosis altas de prednisona, incluso dosis intravenosa (i.v.) de 1 g/día durante 2-3 días, en general acompañado de inmunosupresores, de forma similar a un brote de nefritis. En mielitis transversa, una de las complicaciones más graves, incluso en presencia de AAF, el tratamiento con ciclofosfamida i.v. obtiene mejores resultados que el abordaje antitrombótico.

Cuando sospechamos que hay un mecanismo de trombosis implicado, presencia de AAF, trombopenia, clínica de trombosis previa o endocarditis de Libman-Sacks, debemos asociar tratamiento antitrombótico con anticoagulación oral. Ocasionalmente optamos por la antiagregación cuando existen menos argumentos o contraindicaciones. Hay controversia sobre la necesidad de realizar una anticoagulación intensa frente a la convencional (cociente internacional normalizado, alrededor de 2,5). Existe alguna evidencia favorable al tratamiento preventivo con ácido acetilsalicílico en pacientes con AAF, en cuanto a la preservación de la función cognitiva, y puede justificarse su uso, incluso en ausencia de SAF.

En el manejo de lupus NP existen experiencias favorables con rituximab como fármaco de rescate en fallo al tratamiento inmunosupresor convencional. Se ha descrito la aparición de leucoencefalopatía multifocal en pacientes tratados con rituximab, por lo que algunos autores desaconsejan su uso en pacientes NP. Belimumab está autorizado para su uso en pacientes con lupus, excepto manifestaciones renales y del SNC; no hay referencias sobre su uso en estudios abiertos para estas indicaciones.

PRONÓSTICO DEL PACIENTE CON LUPUS CON MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

La presencia de manifestaciones NP mayores ensombrece el pronóstico; las convulsiones son frecuentes en pacientes preterminales. El uso juicioso del tratamiento inmunosupresor y antitrombótico consigue remisiones en un número significativo de pacientes, cuando se inicia de forma precoz. Ocasionalmente observamos un paciente que comienza con un ictus que afecta a un territorio muy sintomático, resultando en una secuela importante desde el primer ataque, pero en general, al ser pacientes jóvenes, es esperable una recuperación parcial y es fundamental iniciar un tratamiento antitrombótico para evitar nuevos déficits.

ASPECTOS QUE HAY QUE TENER PRESENTES

- Junto a los mecanismos primarios de lesión vascular o neuronal inducida por autoanticuerpos hay causas secundarias infecciosas, metabólicas o fármacos que hay que descartar para establecer el tratamiento.
- Los ictus son frecuentes en hasta un 20% de pacientes, generalmente asociados a AAF, con un mecanismo trombótico arterial, venoso o relacionado con valvulopatía y excepcionalmente a vasculitis. La anticoagulación está indicada en estos pacientes, dado el alto porcentaje de recidivas. El uso preventivo de ácido acetilsalicílico puede tener efectos beneficiosos a largo plazo en pacientes con AAF.
- Las convulsiones son frecuentes (10-20%), generalmente asociadas a actividad inflamatoria de la enfermedad, pero más frecuentes en pacientes con AAF. Deben considerarse un episodio serio, generalmente requieren tratamiento inmunosupresor y, en caso de repetición, asociar anticomiciales.
- Alrededor del 10% presenta polineuropatía periférica con cambios evidenciables, producida por lesión de los vasa nervorum y debe tratarse con inmunosupresión intensa, una vez descartadas otras causas, especialmente diabetes.
- En general, la inmunosupresión en cuadros graves requiere dosis altas de glucocorticoides, incluida la vía i.v., en caso de no obtener mejoría en unas semana estaría indicado asociar ciclofosfamida i.v., especialmente en mielitis transversa o convulsiones con gran actividad inflamatoria en cuadros graves.
- Hay multitud de cuadros NP infrecuentes, que hay que abordar de forma individualizada, pero siempre con el esquema manifestación mayor/menor, primaria/secundaria, tratamiento sintomático/inmunosupresión/anticoagulación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 358–67.

Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 2074-82.

Fanouriakis A, Boumpas DT, Bertsias GK. Pathogenesis and treatment of CNS lupus. Curr Opin Rheumatol 2013; 25: 577-83.

Hanly JG, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2009; 36: 1449-59.

Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. PLoS ONE 2013;8:e55843.

Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 2003; 30: 985-92.

The American College of Rheumatology. Nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42: 599-608.

Sección 4

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

EDITOR – ÍÑIGO RÚA-FIGUEROA FERNÁNDEZ DE LARRINOA

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

23

DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

R. CÁLIZ CÁLIZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la aparición de trombosis, tanto venosas como arteriales, complicaciones durante el embarazo (fundamentalmente abortos de repetición y partos prematuros), junto con la presencia de anticuerpos que van dirigidos frente a fosfolípidos aniónicos denominados anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Los AAF más importantes son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (ACA) y anti-beta-2-glucoproteína I (anti-β_2-GPI), porque son los que se utilizan, junto a las manifestaciones clínicas, para hacer el diagnóstico de SAF. Raramente pueden aparecer varias manifestaciones trombóticas simultáneamente. Cuando esto ocurre se denomina SAF catastrófico (SAFC), que se caracteriza por su alta mortalidad. En la mitad de los casos se asocia a otras enfermedades autoinmunes, sobre todo al lupus eritematoso sistémico (LES), y no hay diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas y el pronóstico cuando se compara con el SAF sin enfermedad asociada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sospecha clínica

Las manifestaciones clínicas del SAF son muy amplias y variadas, por lo que se requiere una alta sospecha para diagnosticarlo, como la aparición de trombosis o tromboembolias recurrentes en pacientes jóvenes, sin factores de riesgo conocidos y en localizaciones poco habituales. También cuando aparezcan complicaciones relacionadas

con el embarazo sin causa definida, o ante una trombocitopenia inexplicable con alteraciones de las pruebas de coagulación, como por ejemplo el tiempo parcial de tromboplastina activada.

Para hacer el diagnóstico diferencial, se deben considerar otros factores asociados a trombosis y que no están relacionados con el SAF, como son edad avanzada, antecedentes de intervención quirúrgica o inmovilización prolongada debido a traumatismo o fractura reciente, hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes y toma de determinados medicamentos como los anticonceptivos orales.

Manifestaciones trombóticas

Las trombosis, junto con los abortos de repetición, son las manifestaciones clínicas más características del SAF (tabla 23.1). Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales, y las más frecuentes son las trombosis venosas de miembros inferiores. Las trombosis arteriales se producen más frecuentemente en los vasos cerebrales.

Los pacientes con SAF pueden presentar manifestaciones clínicas como consecuencia de microangiopatías trombóticas, que incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico-urémico (más frecuente en niños). Estos cuadros clínicos se caracterizan por la aparición de anemia microangiopática, convulsiones, insuficiencia renal aguda y petequias. En el laboratorio destaca anemia, esquitocitosis, trombopenia y elevación de bilirrubina, enzimas hepáticas y factores plasmáticos de degradación. Hay que tener en cuenta que estos mismos cuadros clínicos pueden aparecer en otras enfermedades, pero en estas situaciones hay ausencia de AAF.

Manifestaciones no trombóticas

Manifestaciones clínicas "no diagnósticas"

Son manifestaciones clínicas que no están incluidas en los criterios diagnósticos actuales, pero deben tenerse en cuenta, ya que a estos pacientes se les puede clasificar como probable SAF. Entre ellas se encuentran trombocitopenia, *livedo reticularis*, anomalías de las válvulas cardíacas, nefropatía y manifestaciones neurológicas (tabla 23.2).

Otras manifestaciones clínicas no trombóticas

Son muy diversas y pueden afectar a cualquier órgano. En muchas de estas manifestaciones clínicas, la asociación con el SAF es poco frecuente (tabla 23.2).

Paradójicamente, en el SAF pueden presentarse, muy ocasionalmente, episodios hemorrágicos además de trombóticos; en estos pacientes debería sospecharse la presencia de anticuerpos antiprotombina.

TABLA 23.1

Manifestaciones clínicas y trombóticas del síndrome antifosfolípido

Cerebral	Accidente vascular cerebral transitorio, accidente vascular cerebral, trombosis venosa cerebral, síndrome de Sneddon, microinfartos cerebrales
Cardiovascular	Oclusión coronaria trombótica o embólica, trombos valvulares, trombos intracardíacos, trombosis aórtica, trombosis mesentérica venosa o arterial, infarto por trombosis cardíaca microangiopática, miocardiopatía isquémica por microtrombosis
Pulmonar	Embolia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hemorragia alveolar por capilaritis pulmonar, trombosis venosa y/o arterial pulmonar, distrés pulmonar posparto
Cutánea	Trombosis venosa superficial, úlceras cutáneas isquémicas, *livedo reticularis,* gangrena superficial, púrpura, equimosis
Ocular	Obstrucción de la vena o arteria retiniana, amaurosis fugaz
Renal	Trombosis de la vena y/o arteria renal, infarto renal, insuficiencia renal aguda, proteinuria, hematuria, hipertensión, síndrome nefrótico y deterioro progresivo de la función renal, microangiopatía trombótica
Endocrinológica	Infarto hipofisario con fallo hipofisario, hematoma suprarrenal con insuficiencia suprarrenal si es bilateral, infarto testicular, prostático
Gastrointestinales	Síndrome de Budd-Chiari por oclusión de suprahepáticas, infarto hepático, vesicular, intestinal o esplénico por trombosis, microinfartos hepáticos y esplénicos intestinales
Placentaria	Abortos, pérdidas fetales, nacimientos prematuros
Hematológica	Anemia y plaquetopenia microangiopática, coagulación intravascular diseminada en el curso de síndrome catastrófico por AAF
Suprarrenal	Microtrombosis y hematomas suprarrenales

AAF: anticuerpos antifosfolípidos.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

Es un modo de definir una forma grave y rápidamente progresiva del SAF, con afectación simultánea de 3 o más órganos. Los más frecuentemente afectados son riñón, pulmón, sistema nervioso central (SNC), corazón y piel. Para el diagnóstico definitivo del SAFC se utilizan los nuevos criterios validados, donde debe haber trombosis

TABLA 23.2

Otras manifestaciones clínicas no trombóticas que se relacionan con el síndrome antifosfolípido

Sistema nervioso central	■ Déficit cognitivo* ■ Lesiones de sustancia blanca ■ Epilepsia ■ Psicosis* ■ Corea y hemibalismo ■ Mielitis transversa ■ Hipotensión ortostática ■ Migraña ■ Sordera neurosensorial
Cardiovascular	■ Enfermedad valvular*: engrosamiento valvular, nódulos en la válvula mitral, vegetaciones no bacterianas
Pulmonar	■ Síndrome de distrés respiratorio del adulto ■ Alveolitis fibrosante, hemorragia alveolar
Cutánea	■ *Livedo reticularis**, síndrome de Sneddon ■ Úlceras posflebitis ■ Púpura trombocitopénica ■ Seudovasculitis ■ Hemorragia ungueal en astilla ■ Anetodermia
Gastrointestinales	■ Cirrosis
Otros	■ Osteonecrosis ■ Trombocitopenia ■ Proteinuria

*Manifestaciones clínicas no trombóticas con asociación frecuente al síndrome antifosfolípido.

en más de 3 órganos, desarrollándose simultáneamente o en menos de 1 semana, positividad de AFF y confirmación de microtrombos mediante biopsia.

Manifestaciones obstétricas

Las complicaciones durante el embarazo son otra de las características clínicas del SAF. Los abortos de repetición son las manifestaciones obstétricas más comunes. Los abortos antes de la décima semana de gestación son más frecuentes, aunque los que ocurren después son más específicos. Otras complicaciones obstétricas son los partos prematuros antes de la semana 34 debido a insuficiencia placentaria. Como complicaciones maternas durante el embarazo destacan la eclampsia y preeclampsia y el síndrome de HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y plaquetas bajas).

Síndrome antifosfolípido seronegativo

Los pacientes con clínica de SAF pero con determinación de AAF negativos en los que se han descartado otras causas de trombosis y/o abortos se podrían clasificar como SAF seronegativos. Estas situaciones se atribuyen, probablemente, al papel patogénico de otros complejos de proteínas-fosfolípidos, que todavía no están aceptados como criterios de laboratorio para la clasificación del SAF.

TEST DE LABORATORIO DIAGNÓSTICO: ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Técnicas de laboratorio

Los resultados de estos autoanticuerpos pueden variar dependiendo del test utilizado y de la experiencia del laboratorio en el que se determine. Se están realizando continuas actualizaciones sobre las técnicas para homogeneizar tanto la determinación como la cuantificación de los resultados. Este punto es muy importante dada la trascendencia que tiene el considerarlos positivos e incluirlos como un criterio diagnóstico del SAF.

El AL se identifica en plasma mediante pruebas coagulométricas. Para su determinación se requiere utilizar las recomendaciones específicas de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Tanto los ACA como los anticuerpos anti-β_2-GPI se determinan mediante técnicas de enzimoinmunoanálisis (ELISA), tanto en plasma como en suero, debiendo utilizarse siempre como cofactor la β_2-GPI.

Valoración e interpretación de los resultados

Para ser aceptados como criterios diagnósticos se requiere que el AL sea positivo (utilizando las normas de la ISTH), los ACA, isotipos IgG e IgM, tengan títulos medios o altos, normalmente más de 40 GPL o MPL (lo que supone estar por encima del percentil 99 de la población general), y los anticuerpos anti-β_2-GPI, isotipos IgG e IgM, superen el percentil 99 de la población general.

Los AAF utilizados como criterios de laboratorio diagnósticos del SAF, al ser tests globales que incluyen diferentes anticuerpos y que pueden tener elevaciones transitorias en otras situaciones, suelen tener una baja sensibilidad. Los ACA son algo más sensibles, sin embargo el AL y los anticuerpos anti-B2 son mas específicos, siendo su valor predictivo bajo. Por ello, para asegurarnos de su valor diagnóstico, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones: *a)* la persistencia, ya que el aumento transitorio puede ocurrir en infecciones, neoplasias o en la toma de ciertos medicamentos; por este motivo, deben tener 2 determinaciones positivas en plasma o suero en 2 o más ocasiones, separadas al

TABLA 23.3

Diagnóstico diferencial del síndrome antifosfolípido

Trombosis venosa	■ Trombofilias adquiridas ■ Alteraciones de la coagulación (Déficit de proteína C y S, déficit factor V Leiden) ■ Neoplasias ■ Enfermedades mieloproliferativas ■ Síndrome nefrótico
Trombosis arterial	■ Aterosclerosis ■ Enfermedades embólicas: fibrilación auricular, mixoma auricular; disfunción marcada del ventrículo izquierdo, endocarditis, embolia por colesterol, embolia paradójica ■ Púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico ■ Vasculitis
Trombosis venosa y arterial	■ Trombocitopenia inducida por el embarazo ■ Déficit de lisis del coágulo por disfibrinogenemia o déficit del activador de plasminógeno ■ Homocisteinemia ■ Enfermedades mieloproliferativas ■ Policitemia vera, hemoglobinuria paroxística nocturna ■ Macroglobulinemia de Waldeström, enfermedad de células falciformes ■ Vasculitis asociadas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo ■ Embolia paradójica

menos de 12 semanas; *b)* el AL y los isotipos IgG de los ACA son los que están más asociados a las trombosis y a las complicaciones obstétricas; *c)* los ACA con cofactor β_2-GPI no suelen darse en otras situaciones distintas al SAF, y *d)* las titulaciones altas de los autoanticuerpos y la positividad de los 3 tests diagnósticos (AL, ACA y anticuerpos anti-β_2-GPI) se asocian tanto a una mayor probabilidad de diagnóstico del SAF como a la aparición de trombosis.

Detección de laboratorio en pacientes sometidos a anticoagulación

En los pacientes que han iniciado la anticoagulación y requieren la confirmación de los AAF se prefiere utilizar los ACA o los anticuerpos anti-β_2-GPI, ya que la anticoagulación oral, al igual que la utilización de heparina, pueden interferir con la determinación de AL. En el caso de que solo fuese positivo el AL y fuera necesaria una segunda determinación, podría ser detectado si el cociente internacional normalizado es inferior a 3,5 o diluyendo el plasma del paciente 1:2 con plasma normal antes del test.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CLASIFICACIÓN

Criterios actuales

De acuerdo con los criterios de Sapporo revisados (criterios de Sidney) (véase Cap. 70), un paciente se diagnostica de forma definitiva de SAF si cumple 1 o mas de los criterios clínicos (trombosis o complicaciones obstétricas) junto al menos 1 de los criterios de laboratorio. Dentro de los criterios clínicos, la trombosis debe confirmarse mediante imagen y/o histología. La morbilidad del embarazo se define por 1 o más pérdidas fetales de más de 10 semanas de gestación de un feto morfológicamente normal o 1 o mas partos prematuros de menos de 34 semanas debidos a eclampsia, preeclampsia, insuficiencia placentaria o 3 o más pérdidas embrionarias antes de las 10 semanas. Como criterios de laboratorio: la presencia de algunos de los siguientes AAF, con determinaciones positivas separadas al menos por 12 semanas (AL en plasma detectado según la normas de ISTH, ACA y anticuerpos anti-β_2-GPI en plasma o suero por ELISA).

Limitaciones de los criterios de clasificación para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido

Solo el 56% de los pacientes diagnosticados de SAF según los criterios de Sapporo cumplirían los criterios revisados de Sidney utilizados actualmente. Con los nuevos criterios diagnósticos se pretende homogeneizar al máximo a los pacientes con SAF, pero estos criterios siguen teniendo sus limitaciones debido a que muchas manifestaciones clínicas asociadas al SAF no están incluidas como criterios diagnósticos También se necesitaría considerar otros AAF implicados en la patogenia del SAF y que permitirían establecer el diagnóstico en los casos con manifestaciones sugerentes del SAF pero con AAF negativos.

Diagnóstico diferencial

Hay otras enfermedades en las que se producen trombosis o tromboembolias sin que estén relacionados con el SAF (tabla 23.3). Además, la detección de AAF también puede coexistir con otras situaciones distintas al SAF (tabla 23.4).

El SAF con manifestaciones cerebrales puede ser difícil de distinguir de otras causas con lesiones de sustancia blanca, como la esclerosis múltiple o la esclerosis múltiple similar a LES. La presencia de alteraciones características en el líquido cefalorraquídeo con AAF negativos puede ayudar al diagnóstico de esclerosis múltiple.

Hay que hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que produzcan abortos recurrentes, alte-

TABLA 23.4

Presencia de anticuerpos antifosfolípidos en otras enfermedades y/o situaciones

Enfermedades infecciosas	■ Sífilis, fiebre Q, leptospirosis, tifus, micoplasma, clamidias, virus de las hepatitis A, B y C, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr, parvovirus, adenovirus ■ Tuberculosis ■ Paludismo, toxoplasmosis
Enfermedades autoinmunes	■ Lupus eritematoso sistémico ■ Artritis reumatoide ■ Esclerodermia ■ Síndrome de Behçet ■ Síndrome de Sjögren ■ Enfermedad mixta del tejido conjuntivo ■ Anemia hemolítica autoinmune
Neoplasias	■ Síndromes mieloproliferativos ■ Enfermedad de Waldenström ■ Linfomas ■ Timomas
Fármacos	■ Fenotiazinas, hidantoína, etosuximida ■ Penicilinas, estreptomicina, quinina ■ Bloqueadores beta, hidralazina, quinidina, procainamida, hidroclorotiazida
Otros	■ Población normal ■ Cirrosis ■ Insuficiencia renal terminal ■ Hemodiálisis ■ Intoxicación etílica ■ Enfermedades inflamatorias del intestino ■ Espondiloartropatía ■ Artritis psoriásica

raciones de la fertilidad y/o malformaciones uterinas de la madre. También aquí, la negatividad de los AAF va a servirnos para la exclusión de SAF.

MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Seguimiento en consulta

Es muy importante que el seguimiento de los pacientes con SAF se lleve a cabo por un equipo multidisciplinar con experiencia y que esté compuesto por reumatólogo/a y/o internista, hematológo/a y obstetra en el caso del seguimiento de pacientes embarazadas.

Una vez que el paciente ha sido diagnosticado de SAF es muy importante que las primeras revisiones se hagan al mes y, posteriormente, a los 3 y 6 meses, ya que la recurrencia de nuevas trombosis suele aparecer con más frecuencia en este período. Posteriormente, las revisiones son aconsejables cada 6 meses.

Se realizarán una historia y una exploración física para detectar nuevos signos de trombosis y de otras enfermedades reumatológicas. Aunque no es frecuente que el SAF sea la primera manifestación de otra enfermedad autoinmune como el LES, se deberán realizar determinaciones de anticuerpos antinucleares y de proteínas en orina.

La determinación periódica de AAF nos será útil a la hora de tomar decisiones en cuanto al ajuste del tratamiento se refiere. La recurrencia de las trombosis está asociada con la positividad mantenida de los AAF y con titulaciones altas. Se debe realizar a las 12 semanas y posteriormente cada 6 meses.

Embarazo

Las revisiones, con controles clínicos y analíticos, se deberán llevar a cabo más estrechamente durante el embarazo. Se recomienda visitas cada 4 semanas hasta las semanas 20-24, y a partir de ese momento, dependiendo de la evolución, se realizarán cada 1 o 2 semanas. Se solicitará una analítica general en cada revisión, incluyendo también los valores del complemento. Salvo una segunda determinación de AAF para confirmar el diagnóstico, no es necesario realizar monitorización de AAF durante el embarazo. Los controles obstétricos consistirán en una ecografía en cada revisión y una eco-Doppler en las semanas 20 y 24. Uno de los parámetros que se tendrá en cuenta será la onda del pulso de la arteria uterina, que nos marcará la evolución y pronóstico del embarazo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: uptodate diagnostic algorithms. Autoimmun Rev 2010; 10: 74.

Erkan D, Salmon JE, Losckshin MD. Antiphospholipid syndrome. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IA, Ruddy S, Sergent JS, editors. Kelly's Saunders Textbook of Rheumatology. Philadelphia, WB Saunders, 2009; 1301-10.

Giannakopoulos B, Passam F, Steven A. Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. Blood 2009; 113: 985-94.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.

Pengo V, Rufatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2010; 8: 237-42.

Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W. Antiphospholipid syndrome. Lancet 2010; 376: 1498-509.

Página deliberadamente en blanco

24 TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

M.A. AGUIRRE ZAMORANO

CONTENIDO

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADO A LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Los factores que se asocian a riesgo de trombosis en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) son los que aparecen a continuación.

Perfil de anticuerpos, título y persistencia

La triple positividad de anticuerpos, es decir, la presencia de anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anti-beta-2-glucoproteína I (anti-β_2-GPI) positivo, es el perfil que se asocia a mayor riesgo de trombosis.

Entre los distintos anticuerpos, el AL es el que se asocia a mayor riesgo trombótico. También, la persistencia de aCL, IgG y/o IgM positivos a títulos medios/altos (> 40 U), definido como positividad de aCL en al menos dos tercios de las medidas seriadas de aCL, se ha asociado a riesgo de trombosis en pacientes con LES.

Factores de riesgo cardiovascular

Más de la mitad de los pacientes con AAF que presentan episodios vasculares en los diferentes estudios presentan factores de riesgo trombóticos en el momento del episodio. Se asocian tanto factores de riesgo clásicos, como hipertensión, tabaco, obesidad etc., como factores de riesgo transitorios, que son conocidos desencadenantes de trombosis, como embarazo, toma de anticonceptivos, cirugía, reposo, etc. El manejo de los factores de riesgo modificables podría reducir el riesgo de episodios vasculares en estos pacientes.

Enfermedad autoinmune coexistente

La presencia de enfermedad autoinmune, en especial lupus eritematoso sistémico (LES), confiere un mayor riesgo de trombosis.

Por todo ello, para determinar el riesgo trombótico de un portador de AAF se deben tener en cuenta estos 3 factores. Para el cálculo de riesgo cardiovascular (CV) se sugiere la utilización de tablas de predicción

del riesgo CV calibradas para España (sistema SCORE) (véase Cap. 55).

El sistema SCORE calcula el riesgo de un primer episodio aterotrombótico mortal a 10 años, ya sea infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aneurisma aórtico u otro. El cálculo se realiza según los siguientes factores: sexo, edad, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total. Hay que tener en cuenta que el riesgo total de episodios CV, tanto mortales como no mortales, puede ser aproximadamente 3 veces mayor que los valores dados.

De acuerdo con el sistema SCORE se consideran los siguientes niveles de riesgo:

1. *Riesgo muy alto.* Sujetos con cualquiera de los siguientes factores:
   - Enfermedad CV documentada en pruebas invasivas o no invasivas (como angiografía coronaria, imagen nuclear, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica.
   - Diabetes mellitus tipo 1 o 2, con uno o más factores de riesgo CV o lesión de órgano diana (como microalbuminuria 30-300 mg/24 h).
   - Insuficiencia renal crónica grave (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m^2).
   - Una estimación SCORE ≥ 10%.
2. *Alto riesgo.* Sujetos con cualquiera de los siguientes factores:
   - Factores de riesgo específicos marcadamente elevados, como dislipemia familiar e hipertensión grave.
   - Diabetes mellitus tipo 1 o 2, pero sin factores de riesgo CV ni lesión de órgano diana.
   - Insuficiencia renal crónica moderada (filtrado glomerular: 30-59 ml/min/1,73 m^2).
   - Una estimación SCORE ≥ 5 y < 10% para el riesgo a 10 años de enfermedad CV mortal.
3. *Riesgo moderado.* Se considera que un individuo tiene un riesgo moderado cuando su estimación SCORE de riesgo a 10 años es ≥ 1 y < 5%. Numerosas personas de mediana edad entran en esta categoría.
4. *Bajo riesgo.* La categoría de bajo riesgo se aplica a sujetos con una estimación SCORE < 1% y en ausencia de otros cualificadores que indiquen un riesgo moderado.

En general, las personas con un riesgo de muerte CV ≥ 5% requieren consejo intensivo y pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico. En niveles de riesgo > 10% suele ser necesario el tratamiento farmacológico.

PROFILAXIS PRIMARIA EN SEROPOSITIVOS CON Y SIN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

Profilaxis primaria en seropositivos sin lupus eritematoso sistémico

Según la mejor evidencia disponible, no se recomienda la utilización universal de profilaxis con ácido acetilsalicílico (AAS) en portadores asintomáticos de AAF, ya que el riesgo estimado de trombosis en casos no seleccionados es del 1% por año (rango 0-2,8) y este nivel de riesgo de trombosis es equivalente al riesgo de hemorragia mayor asociado con el uso de AAS. En estos casos es necesario realizar un estricto control de los factores de riesgo CV.

En presencia de un perfil de anticuerpos de alto riesgo (p. ej., triple positividad) y factores de riesgo CV, puede plantearse la profilaxis con AAS.

No hay evidencias sobre el empleo de otros antiagregantes en pacientes con AAF.

Profilaxis primaria en seropositivos con lupus eritematoso sistémico

La presencia de LES incrementa el riesgo de trombosis, en especial en los sujetos con triple positividad de anticuerpos, AL o aCL a títulos medios/altos. En estos casos, los expertos recomiendan, además del adecuado control de los factores de riesgo CV, la profilaxis con hidroxicloroquina asociada a AAS. En este sentido, una reciente revisión sistemática encuentra evidencia de reducción de los episodios trombóticos en pacientes lúpicos tratados con hidroxicloroquina.

Profilaxis primaria en seropositivos en situaciones de alto riesgo

Los portadores de AAF, independientemente de la presencia o no de enfermedad autoinmune, deben recibir profilaxis, habitualmente con heparina de bajo peso molecular, en situaciones de alto riesgo trombótico, como una cirugía mayor, inmovilización prolongada o puerperio. No hay datos sobre el empleo de otros anticoagulantes en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373: 1849-60.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovas-

cular en la práctica clínica (versión 2012). Rev Esp Cardiol 2012; 65: 937.e1-66.

Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis 2010; 69: 20-8.

Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Lupus 2011; 20: 206-18.

Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol 2007; 60: 476-85.

Página deliberadamente en blanco

25 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES TROMBÓTICAS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

M.J. CUADRADO LOZANO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) y trombosis previa tienen un riesgo alto de presentar nuevas trombosis. La tasa de recurrencias descrita en los diferentes estudios es variable dentro de un rango de 2 a 19 eventos trombóticos/100 pacientes/año. El riesgo de recurrencias es mayor en pacientes no tratados. Otros factores pueden jugar también un papel importante. Como en la población general, hay que distinguir entre trombosis provocadas (con un claro factor protrombótico asociado, como podría ser la toma de tratamiento anticonceptivo combinado) y espontáneas. Las trombosis espontáneas tendrían mayor riesgo de recurrencias. Factores de riesgo cardiovascular convencionales asociados también pueden facilitar la recurrencia y, finalmente, el perfil de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Varios anticuerpos positivos (triple positividad con anticardiolipina, anti-β2-glucoproteína I, la presencia de anticoagulante lúpico [AL]) y valores altos persistentes de los AAF parecen conferir también un mayor riesgo de recurrencia.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CONVENCIONAL

La mayoría de los estudios coinciden en que, para prevenir las recurrencias trombóticas, el tratamiento anticoagulante es superior al antiagregante, pero es en la intensidad y la duración de la anticoagulación donde todavía hay diferentes opiniones. La recurrencia de la trombosis se produce, en la mayoría de pacientes con SAF, en el mismo territorio vascular que la primera trombosis; es decir, las trombosis venosas recurren, por lo general, en territorio venoso y las arteriales en territorio arterial.

Prevención de las recurrencias trombóticas venosas

Los pacientes con SAF definido (títulos medios/altos persistentemente positivos de AAF) y trombosis venosa previa documentada deberían ser anticoagulados con antagonistas de la vitamina K orales con un cociente internacional normalizado (INR) diana entre 2,0 y 3,0. Una intensidad de coagulación más alta no ha sido más

eficaz en 2 estudios prospectivos, controlados y aleatorizados. La adición de ácido acetilsalicílico no parece disminuir el riesgo de recurrencias e incrementa el riesgo de hemorragia.

Respecto a la duración de la anticoagulación, los datos actualmente disponibles sugieren que debería mantenerse de por vida. Los resultados de 2 estudios recientes, prospectivos, que evalúan la duración de la anticoagulación oral en pacientes con trombosis venosa en la población general, sugieren que una anticoagulación prolongada es superior a la práctica clásica de interrumpir la anticoagulación oral después de 6 meses del evento trombótico.

En los pacientes con SAF, la decisión de tratar con anticoagulación de por vida es la más recomendable, sobre todo en pacientes con trombosis no provocada, con embolia pulmonar, con títulos altos y persistentes de AAF o con enfermedad autoinmune asociada.

Prevención de las recurrencias trombóticas arteriales

Las trombosis arteriales más frecuentes en pacientes con SAF son los accidentes cerebrovasculares (ACV) y el infarto de miocardio. En la población general, las recomendaciones para prevenir recurrencias de ACV dependen de la presencia o no de patología cardíaca tromboembólica. Los pacientes con fibrilación auricular reciben anticoagulación oral de por vida con INR diana entre 2,0 y 3,0. La antiagregación es habitualmente usada después de ACV no embólicos o de accidentes isquémicos transitorios a pesar de que se ha demostrado que solo reduce el riesgo de recurrencias en un 13% de pacientes.

Para los pacientes con SAF y trombosis arterial se aconseja tratamiento con anticoagulación oral, manteniendo un INR entre 3,0 y 4,0. Se puede añadir tratamiento antiagregante si el riesgo de recurrencia es alto y el de hemorragia bajo.

Una revisión sistemática publicada en 2007, que incluye estudios controlados y aleatorizados más estudios observacionales, concluye que los pacientes con trombosis arteriales, en el contexto del SAF, tienen alto riesgo de recurrencias trombóticas, incluso si reciben tratamiento con anticoagulación oral con INR entre 2,0 y 3,0. Sin embargo, las recurrencias fueron muy pocas en los pacientes tratados con una intensidad de coagulación entre 3,0 y 4,0. Las muertes debidas a hemorragia eran significativamente menores que las debidas a recurrencias trombóticas.

En un estudio prospectivo, incluyendo 1.000 pacientes europeos con SAF, el hecho de tener una trombosis arterial resultó un factor predictivo importante para tener una recurrencia trombótica.

Respecto al tratamiento antiagregante combinado con anticoagulantes orales, un único estudio prospectivo, incluyendo solo 20 pacientes, sugiere que la combinación de anticoagulación oral con un INR entre 2,0 y 3,0 más bajas dosis de ácido acetilsalicílico es mejor que ácido acetilsalicílico solo. Aunque el número de pacientes incluido en este estudio es pequeño, este régimen terapéutico podría ser otra alternativa para la prevención de recurrencias trombóticas arteriales.

Es muy importante cuantificar el riesgo de hemorragia de un paciente antes de iniciar un tratamiento anticoagulante. Factores como la edad (> 75 años), los antecedentes de hemorragia, el uso concomitante de numerosos fármacos, y la presencia de neoplasia incrementan considerablemente el riesgo de hemorragia. Si un paciente tiene un riesgo de hemorragia alto y ha tenido una trombosis arterial con otros factores de riesgo concomitantes y reversibles, se podrían corregir esos otros factores de riesgo y tratar solo con antiagregación.

NUEVOS ANTICOAGULANTES

Los nuevos anticoagulantes incluyen un inhibidor directo de la trombina (etexilato) e inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Estos fármacos tienen grandes ventajas sobre los tradicionales antagonistas de la vitamina K. Entre estas ventajas se incluyen el que pocos fármacos afectan a la intensidad de la anticoagulación y el no tener interacción con la dieta o el alcohol. Más importante aún es el hecho de que, con una dosis fija la intensidad de la anticoagulación, es predecible y no hay que determinar el INR. Hay algunas excepciones en las que puede ser necesario monitorizar la anticoagulación con estos fármacos. Las principales son: obesidad, falta de cumplimiento del tratamiento, insuficiencia renal o hepática, complicaciones hemorrágicas o trombóticas y cirugía planeada o urgente. En estos casos, la medida cuantitativa de anti-factor Xa nos informará de la actividad concreta de la medicación. Su eficacia ha sido demostrada en estudios en fase III, incluyendo un número muy elevado de pacientes. Sin embargo, la experiencia en la prevención de recurrencias trombóticas en el SAF es todavía escasa. Aunque no hay datos provenientes de ningún estudio diseñado para pacientes con SAF, en un estudio comparando rivaroxabán frente a antagonistas de la vitamina K en el tratamiento de trombosis venosas y embolia pulmonar, la prevalencia de AAF fue del 11 al 16% en ambos grupos del estudio. Sin embargo, no se analizó este grupo específicamente y, por tanto, no tenemos datos que puedan generalizarse a todos los pacientes con SAF.

Hasta que tengamos datos de estudios prospectivos, los nuevos anticoagulantes orales solo podrían recomendarse en pacientes con SAF con trombosis venosas si hay alguna contraindicación para los anticoagulantes tradicionales. No hay disponible ningún dato todavía para recomendar estos fármacos en pacientes con trombosis arteriales.

Al igual que los antagonistas de la vitamina K —al tener interacción con el tiempo de trombina, con el tiempo de tromboplastina parcial activada y con el tiempo de veneno de víbora Russel diluido— los nuevos anticoagulantes pueden dar falsos positivos o negativos en la determinación del AL. No hay antídotos específicos para la actividad de ninguno de los nuevos anticoagulantes, aunque se han descrito casos en los que el uso de concentrados del complejo protrombina ha revertido el efecto de rivaroxabán. Sin embargo, este complejo no tiene ningún impacto en la actividad anticoagulante de dabigatrán.

PACIENTE REFRACTARIO

Intensificación del tratamiento convencional

En los pacientes con trombosis venosas o tromboembolia pulmonar que tienen recurrencias trombóticas con un INR entre 2,0 y 3,0 debe aumentarse la anticoagulación para conseguir un INR entre 3,0 y 4,0. En aquellos pacientes con recurrencias arteriales a pesar de un INR entre 3,0 y 4,0 puede añadirse tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico o clopidogrel.

Otras alternativas terapéuticas

Si a pesar de los cambios mencionados en el tratamiento el paciente tiene recurrencias trombóticas, podrían añadirse fármacos que, aun no teniendo datos de su eficacia para prevenir la trombosis, sabemos que tienen un impacto importante en la regulación del estado protrombótico provocado por los AAF.

La hidroxicloroquina ha demostrado reducir el riesgo de trombosis en estudios clínicos y modelos animales de SAF. Estudios retrospectivos y prospectivos han encontrado un efecto beneficioso en la prevención primaria de trombosis en pacientes portadores de AAF.

Las estatinas tienen, además de su efecto hipolipemiante, efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores. En la población general, los ensayos clínicos han demostrado su eficacia en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. En pacientes con AAF reducen la activación endotelial, la producción de citocinas proinflamatorias y la expresión del factor tisular, el mayor iniciador de la coagulación *in vivo.*

CUADRO 25.1
TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES TROMBÓTICAS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

- No cumplen criterios: bajo riesgo de trombosis recurrentes, tratamiento similar a la población general
- SAF definido y primera trombosis venosa: INR entre 2,0 y 3,0
- SAF definido y trombosis arteriales y/o recurrentes: INR > 3,0
- Recurrencias con INR > 3,0: añadir antiagregación
- Casos refractarios: hidroxicloroquina, estatinas, rituximab

INR: cociente internacional normalizado; SAF: síndrome antifosfolípido.

El rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, ha demostrado su eficacia en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (LES). En cuanto al SAF, se ha usado en el tratamiento del SAF catastrófico en casos de recurrencias trombóticas a pesar de una anticoagulación correcta. Sin embargo, todavía no hay datos suficientes que demuestren su uso en la prevención secundaria de la trombosis. Un estudio abierto no aleatorizado para tratar manifestaciones del SAF que no forman parte de los criterios clínicos (trombocitopenia, enfermedad valvular cardíaca, microangiopatía trombótica, úlceras cutáneas) concluye que el RTX es útil para algunas manifestaciones del SAF pero no para todas y que no modificó los valores de AAF.

Las recomendaciones de tratamiento del SAF expuestas en este Capítulo se resumen en el cuadro 25.1.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Un número pequeño de pacientes (1%) pueden desarrollar un cuadro trombótico, rápidamente progresivo y que afecta a varios órganos en un corto intervalo de tiempo, llamado SAF catastrófico. Este síndrome se caracteriza por una microvasculopatía trombótica difusa que afecta con predilección al riñón, el pulmón, el cerebro, el corazón, la piel y el tracto gastrointestinal. La mortalidad es de aproximadamente el 50% de los pacientes. El reconocimiento de este cuadro es de vital importancia, pues la supervivencia depende fundamentalmente de la precocidad con que se establezca

CUADRO 25.2
RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

- Tratar el factor desencadenante del cuadro clínico, si se puede identificar
- Anticoagulación inicialmente con heparina y después con anticoagulantes orales con un INR entre 2,0 y 3,0
- Pulsos de corticoides habitualmente 1 g i.v. de metilprednisolona durante 3 días para pasar después a tratamiento oral con una dosis equivalente a 1-2 mg/kg/día de prednisona
- Inmunoglobulinas i.v. (400 mg/kg/día durante 5 días)
- Plasmaféresis

INR: cociente internacional normalizado; i.v.: intravenoso.

un tratamiento adecuado. Mediante la combinación de dosis altas de esteroides con anticoagulación, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas, la supervivencia puede llegar al 70%.

Las recomendaciones para su tratamiento se resumen en el cuadro 25.2. La ciclofosfamida se recomienda solo en casos de pacientes con LES activo. Hay algunos casos descritos en los que se ha añadido, con éxito, RTX al tratamiento anterior,

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Arachchillage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 2013; 15: 331.

Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 2010; 12: 70-6.

Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Lupus 2011; 20: 206-18.

Scoble T, Wijetilleka S, Khamashta MA. Management of refractory anti-phospholipid syndrome. Autoimmun Rev 2011; 10: 669-73.

Wijetilleka S, Scoble T, Khamashta M. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome. Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 473-81.

26 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES OBSTÉTRICAS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

E. ÚCAR ANGULO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por trombosis arteriales o venosas y complicaciones durante el embarazo en pacientes portadoras de anticuerpos antifosfolípidos (AAF): anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y, con menor frecuencia, anticuerpos anti β_2-glucoproteína-I. Las complicaciones obstétricas incluyen: pérdida gestacional recurrente (abortos precoces y tardíos hasta la semana 22 y muerte fetal ≥ 23 semanas), preeclampsia grave precoz, crecimiento intrauterino retrasado (CIR), pérdida del bienestar fetal, desprendimiento precoz de placenta normoinserta y parto pretérmino (< 34 semanas) asociado a alguna de las complicaciones previas.

MEDICACIÓN EMPLEADA EN EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

El resultado perinatal mejora en un 80% si las gestantes reciben medicación antitrombótica, aunque las complicaciones obstétricas persisten hasta un 20-30% de resultados adversos, a pesar del correcto tratamiento. Los fármacos más utilizados en la prevención y tratamiento de

TABLA 26.1

Tratamiento del embarazo con síndrome antifosfolípido

AAF	Trombosis previa	Complicaciones obstétricas por aPL	Pérdidas fetales	Pérdidas embrionarias	Heparina	AAS
+	Sí	No			Sí	Sí/no
+	Sí	Sí			Sí	Sí
+			Sí		Sí	Sí
+				Sí	Sí	Sí
+	No	Sí			Sí/no	Sí
+	No	No			Sí/no	Sí

AAS: ácido acetilsalicílico; AAF: anticuerpos antifosfolípidos.

las complicaciones obstétricas y trombóticas maternas se relacionan a continuación.

Ácido acetilsalicílico

A dosis baja, entre 50 y 100 mg/día, tiene efectos antiplaquetarios e inhibe la producción de interleucina-3 leucocitaria, que estimula el crecimiento trofoblástico y la expresión hormonal. En algunos estudios, su administración en mujeres portadoras de AAF ha resultado eficaz en la prevención de pérdidas fetales. Algunos autores recomiendan suspender su administración de 7 a 10 días antes de la fecha prevista para el parto, debido al incremento del sangrado en la cirugía. En los casos de antecedente de trombosis arteriales cerebrales o infartos miocárdicos, no se aconseja suspenderlo, ya que sus beneficios son mayores que el pequeño riesgo de mayor sangrado en la cirugía. La utilización de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis baja no se asocia a cierre prematuro del *ductus arteriosus* o a incremento de la hemorragia posparto.

Heparina

La heparina de bajo peso molecular (HBPM), enoxaparina, a dosis profiláctica —20 a 40 mg/día (2.000 a 4.000 U/día)— o a dosis anticoagulante —1 a 1,5 mg/kg/día (100 a 150 U/kg/día)— o bien bemiparina o dalteparina, tiene menor efecto sobre la trombina que la no fraccionada, por lo que no prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activado. La HBPM, en relación con la no fraccionada, es más cara, pero tiene la ventaja de administrarse en una sola dosis diaria y tiene menor riesgo de hemorragia, trombopenia y osteoporosis, por lo que se utiliza en la mayoría de las series publicadas. La heparina no fraccionada (5.000 a 7.500 UI/12 h) es una alternativa a la HBPM. Se asume que la efectividad de ambas heparinas es similar en el SAF. Si la heparina está indicada se recomienda emplearla desde el primer trimestre y hasta 6 semanas después del parto. Debe suspenderse 12 o 24 h antes del parto y restablecerse 12 o 24 h después de este o de la anestesia epidural o amniocentesis, si estaba con dosis profilácticas o terapéuticas, respectivamente. La osteoporosis secundaria a heparina suele remitir al suspenderla después del embarazo y se recomienda utilizar 1 g de Ca, 800 UI de vitamina D al día y ejercicio físico durante su tiempo de administración.

La utilización de heparina junto a AAS a dosis baja reduce las pérdidas fetales (riesgo relativo [RR]: 0,46), las pérdidas fetales en el primer trimestre (*odds ratio:* 0,39) e incrementa la tasa de nacimientos (RR: 1,3) en mujeres con SAF.

Warfarina u otras cumarinas

Puede utilizarse durante el embarazo como una alternativa a la heparina después de completada la organogénesis, esto es, no deberá emplearse entre las semanas 6 a la 12. Se suspenderá en la semana 36 o 2 semanas antes de la fecha programada del parto. En pacientes con SAF y una trombosis venosa previa se procurará mantener un cociente internacional normalizado (INR) entre 2 y 3 y en caso de trombosis arterial o episodios recurrentes, un INR de 3 a 4.

Hidroxicloroquina

A dosis de 200 a 400 mg al día, su efectividad está comprobada en las mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico (LES) y se recomienda también en el SAF, como tromboprofilaxis primaria, por su efecto antitrombótico.

Inmunoglobulina intravenosa

Los estudios publicados acerca de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) recogen pocos casos y los resultados no son convincentes.

Plasmaféresis

Se han publicado distintas frecuencias de aféresis, con pocos casos (18 en la serie mayor) y unos resultados aceptables.

Glucocorticoides e inmunosupresores

No se ha demostrado beneficio de estos fármacos en el SAF y, por otro lado, los glucocorticoides tienen efectos adversos: favorecen la rotura prematura de membranas, la hipertensión arterial, la preeclampsia, el síndrome HELLP *(hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)*, los partos pretérmino, el CIR, las infecciones, la diabetes gestacional, la osteoporosis y la necrosis avascular en la madre.

TRATAMIENTO DE LAS MADRES EMBARAZADAS CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (tabla 26.1)

Síndrome antifosfolípido con anticuerpos antifosfolípidos y trombosis previa

Las madres deben recibir HBPM a dosis profiláctica o terapéutica durante el embarazo y puerperio, en función del título de AAF y clínica previa, por su alto riesgo de recurrencia de trombosis y aborto. Si además han presentado complicaciones en embarazos previos, se las trata con HBPM, junto a AAS a dosis baja, durante el embarazo. En pacientes que toman acenocumarol (Sintrom®) y que planean un próximo embarazo, se cambiará a HBPM cuando se confirme este. Para ello se realizarán frecuentes tests de embarazo.

Síndrome antifosfolípido con anticuerpos antifosfolípidos y antecedentes de una o más pérdidas fetales después de la décima semana de gestación

Utilizar AAS a dosis bajas y HBPM a dosis profiláctica, tan pronto como se confirme el embarazo (latido cardíaco fetal). De esta forma se reduce en un 50% el riesgo de pérdida fetal.

Abortos (menos de 10 semanas de gestación) recurrentes en pacientes portadoras de anticuerpos antifosfolípidos

Está muy discutido su tratamiento, no obstante recomendamos tratar a partir de la tercera pérdida del embrión con AAS a dosis baja desde el momento en que se planea el embarazo y HBPM a lo largo de toda la gestación.

Antecedentes de otras complicaciones obstétricas atribuibles a anticuerpos antifosfolípidos

Utilizar AAS a dosis baja desde el final del primer trimestre y hasta el final del embarazo. En caso de haber fallado previamente este tratamiento o presentar alteraciones placentarias, vasculopatía o trombosis, se utiliza HBPM a dosis tromboprofiláctica y AAS a dosis baja.

Presencia de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico sin criterios clínicos de síndrome antifosfolípido

Dado que un 50% de los embarazos llegará a término sin complicaciones, las opciones terapéuticas deberán individualizarse. En las pacientes con AL persistentemente positivo o con aCL a títulos altos se recomienda utilizar HBPM a dosis profiláctica, asociado a AAS a dosis baja.

Reproducción asistida

Se discute acerca de la administración de tratamiento profiláctico a las pacientes portadoras de AAF, sin clínica de SAF, durante el proceso de fertilización *in vitro*. No hay estudios concluyentes en este caso.

Posparto

A las pacientes en tratamiento antitrombótico, durante el embarazo y con antecedentes de pérdidas fetales o abortos, se les administra heparina a partir de 6 h después del parto vaginal o 12 h después del parto por cesárea, si no hay hemorragia significativa. El tratamiento con heparina o acenocumarol, así como AAS a dosis baja, se mantiene durante 6 semanas después del parto. Las pacientes con SAF, con complicaciones obstétricas, pero sin episodios trombóticos, tienen más riesgo de trombosis venosa profunda en el posparto, por lo que se deben tratar durante el puerperio. Las mujeres con AAF, sin antecedentes de trombosis o complicaciones obstétricas, no parecen tener mayor riesgo de trombosis, por lo que no precisan profilaxis, salvo en los casos de AL persistentemente positivo o aCL a títulos altos.

Lactancia

Durante la lactancia puede continuarse el tratamiento con acenocumarol, heparina o AAS a dosis baja. No se recomienda el uso de inhibidores de la trombina oral (dabigatrán) o de anti-Xa (rivaroxabán, apixabán) durante el embarazo y lactancia.

CONSULTA MULTIDISCIPLINAR

Estructura, aspectos organizativos y de gestión

Al igual que en otras circunstancias de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas se recomienda establecer una consulta conjunta con el obstetra. Según la experiencia en unidades multidisciplinares se exponen

las siguientes recomendaciones: las pacientes son informadas de la conveniencia de aplazar el embarazo hasta pasados al menos 6 meses del último episodio trombótico, que no tengan hipertensión arterial no controlada y que no precisen medicación potencialmente teratógena o corticoides a dosis superiores a 10 mg/día; las pacientes son citadas en esta consulta tan pronto como conozcan su embarazo. Normalmente son citadas en la consulta cada 4 semanas, los 2 primeros trimestres y cada 1 o 2 semanas a continuación, en función de su evolución; las pacientes son informadas y educadas sobre su enfermedad y embarazo. Tanto el reumatólogo como el obstetra utilizan una hoja de recogida de un conjunto mínimo de datos clínicos, analíticos e índices de actividad para la evaluación de los resultados. En la primera consulta se establecen conjuntamente las exploraciones complementarias necesarias. Desde el punto de vista obstétrico se recomienda solicitar al laboratorio la presencia de AAF en los circunstancias indicadas en el cuadro 26.1. En los casos de nacimientos prematuros, morfológicamente normales, antes de la semana 34, debidos a eclampsia o a insuficiencia placentaria, no hay evidencia del beneficio de realizar test de AAF, dado que, independientemente de la presencia o no de estos anticuerpos, estas pacientes son tratadas con AAS a dosis baja, desde la semana 12 hasta el final del embarazo. En los casos de presencia o antecedentes de AAF y clínica de SAF, se solicitan estos anticuerpos, junto a una rutina; la paciente es informada sobre el embarazo y los síntomas de las posibles complicaciones. El obstetra sigue el protocolo habitual de los embarazos de riesgo, que incluye control de presión arterial, ecografía obstétrica en cada visita y flujometría Doppler, tanto de las arterias uterinas como de la unidad fetoplacentaria, a partir de la semana 20 a 24, dependiendo de la historia obstétrica previa y de la evolución clínica del embarazo. La flujometría Doppler es útil para el diagnóstico precoz de la restricción del flujo umbilical y crecimiento fetal, lo que permite adecuar inmediatamente el tratamiento. Si la madre presenta o tuvo anticuerpos anti-SSA/Ro y/o anti SSB/La o si hay trastornos del ritmo cardíaco fetal, se realiza ecocardiografía fetal (fig. 26.1) bisemanal, de la semana 18 hasta la 32, para descartar bloqueo auriculoventricular fetal. Se establece conjuntamente la fecha idónea del parto, en caso de complicaciones obstétricas o trombóticas. En las pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o antiagregante se programa el parto entre las semanas 39 y 40, de cara a pautarlo, como se ha descrito previamente. Está discutida la necesidad de retirar la AAS a dosis baja antes del parto. No hay inconveniente en administrar anestesia epidural en el parto.

CUADRO 26.1

INDICACIONES DE SOLICITUD DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

- Muerte fetal sin anomalías morfológicas, de 10 o más semanas de gestación
- Tres o más abortos consecutivos, antes de la décima semana de gestación, sin anomalías de los padres
- CIR de causa desconocida
- Preeclampsia grave y precoz
- Trombosis materna, relacionada con el embarazo

CIR: crecimiento intrauterino retrasado.

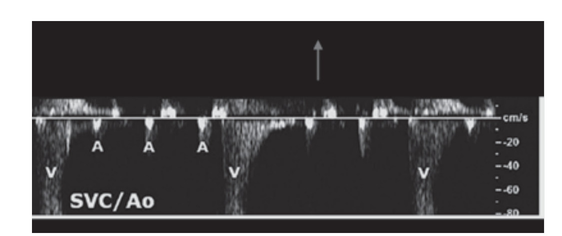


FIGURA 26.1 ■ Ecocardiografía fetal.

Las pacientes con SAF y pérdidas fetales previas alcanzan en la consulta multidisciplinar un índice de alrededor del 80 al 90% de nacidos sanos.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO NEONATAL: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El lupus neonatal (LN) se produce por el paso de anticuerpos anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La al feto, a través de la placenta. En la bibliografía se citan otros factores, que podrían estar implicados en su patogenia. Las manifestaciones clínicas son: exantema, afectación cardíaca, hepática y/o hematológica.

Bloqueo cardíaco

Es la afectación más severa del LN. Ocurre en el 1-2% de los niños nacidos de madres con enfermedades autoinmunes sistémicas, LES, síndrome de Sjögren o portadoras de dichos anticuerpos. Se diagnostica mediante ecocardiografía fetal. La manifestación clínica más grave es el bloqueo cardíaco completo, que ocurre en el 2% de los recién nacidos de madres portadoras de anticuerpos anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La. Este riesgo se multiplica por 5-10 en los casos de embarazadas que hayan tenido previamente hijos afectados por LN. La mortalidad de estos niños se cifra en un 20-30%. El 67% de los supervivientes necesitará un marcapasos antes de llegar

TABLA 26.2

Bloqueo cardíaco fetal

Bloqueo cardíaco	Corticoide	Hidroxicloroquina
Grado I	Individualizar	Sí
Grado II	Sí	Sí
Grado III	No	Sí

a adultos. El 10% de estos niños tiene o desarrollará una miocardiopatía, que se puede desarrollar intraútero o hasta los 9 años de edad. Los bloqueos de primer grado pueden revertir espontáneamente a ritmo sinusal, por lo que inicialmente se recomienda una vigilancia frecuente y, en caso de persistir o agravarse, utilizar corticoterapia materna. Los de segundo grado pueden responder al tratamiento corticoide materno, pero no así los de tercer grado, que requerirán normalmente marcapasos (tabla 26.2). De la revisión de datos de registros de varios países se ha observado que la hidroxicloroquina puede reducir la tasa de recurrencia de LN cardíaco. En consecuencia, para iniciar a tiempo el tratamiento es importante la detección precoz de la prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma, (más de 150 ms, correspondiente a bloqueo de primer o segundo grado), de regurgitación tricuspídea, de ecodensidades atriales, secundarias estas últimas a fibroelastosis endocárdica, disfunción ventricular y/o bloqueo nodal auriculoventricular. El intervalo PR se mide mediante eco-Doppler pulsada (flujometría). En el tratamiento se utilizan corticoides fluorados resistentes a las enzimas placentarias, habitualmente dexametasona 4 mg/día o bien betametasona 3 mg/día, hasta el final del embarazo o 1 semana después de haber evolucionado a tercer grado. No se recomienda el uso preventivo de corticoides en madres portadoras de aRo/La, incluso en madres que tuvieron previamente un feto afectado. Tampoco se recomienda el tratamiento con IGIV. En caso de que el feto presente bloqueo cardíaco, requerirá vigilancia estrecha desde el nacimiento, aunque este hubiera remitido. Los niños diagnosticados de LN al nacimiento, con presencia de anticuerpos pero sin evidencia de bloqueo cardíaco en el electrocardiograma, tienen muy bajo riesgo de desarrollarlo más adelante. También hay que tener en cuenta los posibles riesgos de estos corticoides, tales como hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, infecciones, osteopenia y cataratas para la madre y oligohidramnios, CIR o lesiones del sistema nervioso central para los fetos.

Se han descrito otras manifestaciones cardíacas como lesiones valvulares, fallo cardíaco congestivo o miocarditis, pero normalmente sin relevancia clínica.

Exantema cutáneo

Consiste en lesiones anulares eritematosas o máculas, con ligera atrofia central y márgenes más activos, que se localizan fundamentalmente en el cuero cabelludo o en la región periorbitaria. Puede estar presente desde el nacimiento, pero habitualmente se desarrolla a partir de la exposición solar. Normalmente es autolimitado y se resuelve siempre a la edad de 6 a 8 meses, dado que la vida media de los anticuerpos implicados es de 21 a 25 días. Su histopatología es similar a la del lupus cutáneo subagudo.

Afectación hepática

Incluye elevación de enzimas hepáticos, hepatoesplenomegalia moderada, colestasis o hepatitis asintomáticas. Evoluciona de forma autolimitada.

Afectación hematológica

Se manifiesta por anemia, neutropenia, trombopenia o, raramente, anemia aplásica. Suele remitir espontáneamente.

Se han descrito casos aislados de otras afectaciones, pero su relación con el LN es incierta.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e691S-e736S.

Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No.132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol 2012; 120: 1514-21.

Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. Obstet Gynecol 2002;99:135-44.

Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, MPhil, et al. Utility of Cardiac Monitoring in Fetuses ar Risk for Congenital Heart Block: The PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Prospective Study. Circulation 2008; 117: 485-93.

Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 281-8.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.

Ucar E, Oraa G, Grande MP, Marco F, Imaz M, López Valverde M, et al. Manejo del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo. Rev Esp Reumatol 2005; 32: 91-8.

Página deliberadamente en blanco

Sección 5

SÍNDROME DE SJÖGREN

EDITORA – M. MERCEDES FREIRE GONZÁLEZ

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

27 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME SECO

M. FERNÁNDEZ CASTRO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad sistémica, crónica, autoinmune, que se caracteriza por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas con la consiguiente sequedad de las mucosas, principalmente oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmia).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SSp se basa en la demostración objetiva de queratoconjuntivitis seca (QCS) y/o hiposecreción salival en el contexto de una enfermedad autoinmune. No existen criterios de clasificación universalmente aceptados, aunque los más extendidos son los de consenso Europeo-Americano publicados en 2002. Recientemente se han desarrollado unos criterios de clasificación nuevos propuestos por el grupo SICCA (Sjögren Internacional Collaborative Clinical Alliance) y adoptados por el American College of Rheumatology (fig. 27.1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La xerostomía puede deberse a hiposalivación o a cambios en la composición de la saliva. La ausencia congénita de las glándulas salivales (GS) es rara. En la mayoría de los casos, la disfunción glandular es adquirida o iatrogénica y la causa más frecuente es el uso de medicamentos, entre ellos los citotóxicos, los anticolinérgicos (atropina, inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de serotonina, litio, fenotiacinas, benzodiacepinas, opiáceos, antihistamínicos, bupropion), los simpaticomiméticos (efedrina, antihipertensivos alfa 1 y alfa 2 agonistas, bloqueadores beta) y los diuréticos. La sequedad oral puede desarrollarse en caso de radioterapia de cabeza y cuello, en los estados de deshidratación (la diabetes mellitus, la diabetes insípida, las alteraciones de tiroides y paratiroides, la insuficiencia renal, los estados febriles), en la ansiedad, la edad avanzada y los trastornos respiratorios.

El ojo seco puede deberse a una deficiencia en la producción acuosa o a un aumento de la evaporación. En el primer grupo se incluyen los pacientes con SSp y el subgrupo de ojo seco no asociado a SSp, como es la deficiencia primaria o secundaria de la glándula lagrimal, la obstrucción de la glándula lagrimal, la ausencia de reflejo y el uso de fármacos sistémicos que disminuyen la producción de lágrima al igual que la de saliva. En el ojo seco evaporativo debemos diferenciar el intrínseco, que se produce por disfunción en las glándulas de Meibomio, trastorno de apertura de los párpados, baja frecuencia de parpadeo, o por la acción de fármacos sistémicos (iso-

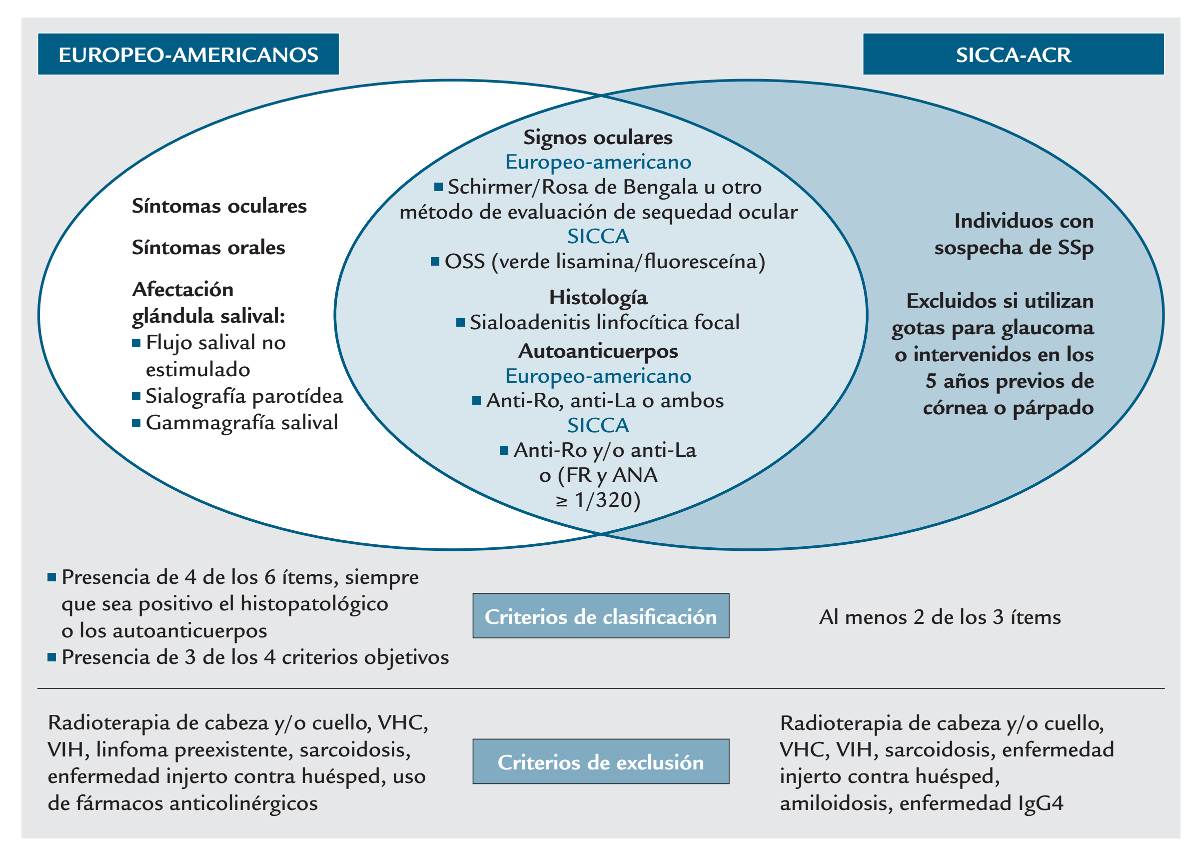


FIGURA 27.1 ■ Criterios de clasificación de síndrome de Sjögren (SS) primario Europeo-Americanos de 2002 y de SICCA-ACR de 2012. ACR: American College of Rheumatology; ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; Ig: inmunoglobulina; OSS: *ocular staining score*; QCS: queratoconjuntivitis seca; SICCA: Sjögren International Collaborative Clinical Alliance Cohort; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

tretinoína), del extrínseco, que se produce por déficit de vitamina A, conservantes de fármacos tópicos, uso de lentes de contacto o por enfermedades de la superficie ocular.

TRATAMIENTO

No hay un tratamiento curativo del SSp, por lo que es fundamental el tratamiento integral del paciente: educación e información, prevención, diagnóstico y tratamiento tempranos, vigilancia de las complicaciones, sustitución del déficit, estimulación glandular e inmunointervención. Como primera línea de tratamiento son imprescindibles medidas ambientales y hábitos de vida correctos, como mantener una buena hidratación oral, un ambiente húmedo con el uso de humidificadores, evitar el aire acondicionado, las corrientes de aire, la respiración oral, la exposición a polvo e irritantes, las bebidas con cafeína, las comidas pastosas y secas, el consumo de tabaco y alcohol y los fármacos con acción anticolinérgica.

Tratamiento de la xeroftalmia

En 2007, el subcomité de tratamiento del DEWS (Dry Eye Workshop), tras una amplia revisión de la literatura científica y un debate entre expertos, estableció unas recomendaciones para el tratamiento del ojo seco, que a continuación se exponen, basándose en la gravedad de la enfermedad (tabla 27.1).

Las lágrimas artificiales (LA) o lubricantes son el tratamiento del ojo seco más extendido. Son soluciones tampón hipotónicas o isotónicas que contienen electrólitos, surfactantes y agentes viscosizantes. El lubricante artificial ideal debe contener potasio, bicarbonato y otros electrólitos, y tener un sistema polimérico para incrementar su tiempo de retención; sus propiedades físicas deben incluir un pH neutro o ligeramente alcalino y su osmolaridad ha de ser baja. El objetivo principal de su uso es mejorar el bienestar ocular y la calidad de vida del paciente, ya que no consiguen devolver la superficie ocular y la película lagrimal a su estado homeostático normal y, por lo tanto, la enfermedad de ojo seco persiste a pesar de su uso (tabla 27.2).

Aunque ciertas LA han demostrado más éxito que otras en reducir los síntomas o en reducir la tinción de la superficie ocular, no hay evidencia de que algún producto sea mejor que otro. Por lo tanto, la elección de la LA se decide en función de la respuesta del paciente. Para conseguir un mejor cumplimiento, la viscosidad de la LA debe coincidir al máximo con la gravedad de los síntomas. Según estas premisas, se recomienda el uso de LA de menor densidad por el día y en síntomas leves, debido a su efecto más reducido en el tiempo; estas son, por ejemplo, las compuestas de hipromelosa y polividona. A mayor necesidad será preferible utilizar LA de mayor viscosidad, por ejemplo, las compuestas de carmelosa, hialuronato o carbómero. Las de mayor densidad o de tipo gel se reservan para pacientes más graves y por la noche, ya que ofrecen un mayor período de bienestar, pero producen visión borrosa tras la instilación y residuo en las pestañas.

Entre los agentes de viscosidad de la lágrima, el hialuronato sódico se presenta como especialmente atractivo. Sus propiedades reológicas viscoelásticas le permiten esparcirse al parpadear, pero también permanecer viscoso entre parpadeos, imitando a la película lagrimal natural. Sus propiedades mucoadhesivas favorecen una retención prolongada en la superficie ocular y su excelente capacidad para unirse y retener agua contribuye a la hidratación de la córnea. Tiene una importante función en el desarrollo celular, en el control de inflamación y en la cicatrización.

Es recomendable usar LA sin conservantes, en forma de monodosis, lo que encarece el producto, o en forma de multidosis en envase tipo ABAK con filtro. Los conservantes previenen la contaminación de los colirios, pero son inductores de irritación e inflamación y pueden empeorar los síntomas, especialmente el cloruro de benzalconio y el quelante EDTA. El desarrollo de nuevos conservantes con menor toxicidad, como polyquad, clorito sódico y perborato sódico, ha propiciado una mejor tolerancia a los lubricantes. Los 2 últimos se degradan *in situ* cuando se exponen a la luz tras la instilación.

En la QCS grave puede estar indicado el suero autólogo, que contiene sustancias beneficiosas para el epitelio de la superficie como vitamina A, fibronectina, factores de crecimiento y factores plaquetarios. La preparación requiere la extracción de sangre del propio paciente y sus propiedades se mantienen durante varias semanas a una temperatura de 4 ºC.

Para el control rápido de la inflamación en las exacerbaciones podemos utilizar, de forma puntual, corticoides oftálmicos tópicos 3-4 veces al día durante 2-3 semanas. No obstante, se deben utilizar con precaución dado que pueden aumentar la presión intraocular y producir cataratas.

TABLA 27.1

Estrategias terapéuticas en función de la gravedad

Gravedad	Recomendaciones terapéuticas
Muy leve	■ Educación y prevención: medidas ambientales y hábitos de vida correctos ■ Evitar: cafeína, tabaco, alcohol y fármacos anticolinérgicos ■ Lágrimas o lubricantes artificiales ■ Higiene adecuada de los párpados ■ Acidos grasos Omega-3
Leve	Además de lo anterior: ■ Antiinflamatorios oftálmicos (NO si defectos del epitelio corneal) ■ Secretagogos: pilocarina (NO si tiene contraindicación) ■ Oclusión temporal de los puntos lagrimales ■ Gafas con cámara de humedad ■ Tetraciclinas (si meibonitis)
Moderada	Además de lo anterior: ■ Corticoides oftálmicos (en exacerbaciones y de forma puntual) ■ Suero autólogo ■ Lentes de contacto terapéuticas ■ Oclusión permanente de los puntos lagrimales
Severa	Además de lo anterior: ■ Ciclosporina-A oftálmica ■ Tarsorrafia lateral o medial, inyección de toxina botulínica, transplante de membrana mucosa, glándula salival, membrana amniótica

Los antiinflamatorios no esteroideos oftálmicos tópicos son de segunda línea y pueden emplearse para resolver síntomas de malestar ocular, pero no deben prescribirse en caso de defectos en el epitelio corneal, ya que se desarrollan y empeoran con estos.

Las formulaciones oftálmicas de ciclosporina-A (en colirio al 0,05-0,1%) se pueden emplear en los casos más graves. Produce una significativa mejoría de los síntomas, menor tinción corneoconjuntival, reducción de la presencia de IL-6 en el tejido conjuntival, incremento de células caliciformes, menor descamación epitelial, ausencia de efectos adversos, menor necesidad de instilaciones, mejoría de la calidad visual y una menor necesidad de consultas. Entre sus desventajas, su elevado coste y entre sus efectos secundarios, quemazón, enrojecimiento, dolor, picor, sensación de cuerpo extraño y visión borrosa.

Las tetraciclinas se reservan para las meibomitis. Puede ser necesario el masaje para la expresión del conte-

TABLA 27.2

Lágrimas y lubricantes oculares artificiales

Lubricante	Nombre	Presentación
Alcohol polivinílico	■ Liquifilm Lágrimas® ■ Vistil®	■ Sol 1,4% (fras 15 ml) ■ Sol 1,4% (fras 10 ml)
Polividona	■ Oculotect®	■ Colir 5% (fras10 ml) ■ Monodosis 5% 0,4 ml (env 20)
Alcohol polivinílico/polividona	■ Liquifresh®	■ Unidosis 0,4 ml
Hipromelosa	■ Artific® ■ Acuolens® ■ Colircusi Humectante® ■ Dacrolux® ■ Tears Humectante®	■ Colir (fras 10 ml) ■ Colir monodos 0,5 ml (env 30) ■ Colir monodos 0,5 ml (env 30) ■ Colir (fras 15 ml) ■ Colir (fras 10 ml) ■ Sol (fras 15 ml)
Carmelosa (carboximetilcelulosa)	■ Cellufresh® ■ Optava® ■ Viscofresh® 0.5% ■ Viscofresh® 1%	■ Colir monodos 0,5% 0,4 ml (30 unid) ■ Colir 0,5% (fras 10 ml) ■ Colir monodos 2 mg/0,4 ml (env 10 o 30) ■ Colir monodos 4 mg/0,4 ml (env 10 o 30)
Hialuronato	■ Aquoral® ■ GenTeal HA® ■ Lubristil® ■ Hyabak® ■ Hyabak Protector® ■ Vismed® ■ Vismed Multi® ■ Vismed Gel® ■ Hylo-Comod® ■ Hylo-Gel® ■ Brudy Al® ■ Navitae® ■ Vitadrop® ■ Artelac Rebalance® ■ Artelac Splash Mult® ■ Artelac Splash Unid®	■ Env monodos 0,4 mg/0,5 ml (20 unid) ■ Env 1 mg/ml (fras 10 ml) ■ Env 0,5 mg/0,3 ml (env 20 monodos) ■ Env 15 mg/10 ml (fras 10 ml) ■ Env 15 mg/ml (fras 10 ml) ■ Colir monodos 0,18% (env 20 unid) ■ Sol 0,18% (fras 10 ml) ■ Hidrogel 0,3% monodos (20 unid) ■ Sol 1mg/ml (fras 10 ml) ■ Colir 2 mg/ml ■ Sol 0,10 % (0,4 x 20 unid) ■ Sol 0,15 % (fras 15 ml) ■ Sol 0,15 % (fras 10 ml) ■ Sol 0,15 % (fras 10 ml) ■ Sol 0,24 % (fras 10 ml) ■ Sol 0,20 % (0,5 x 30 unid)
Hialuronato + carmelosa	■ Optava FusionTM®	■ Sol 0,1 %/0,5 % (fras 10 ml)
Hialuronato + heparina sódica	■ Hylo-Parin®	■ Sol 1 mg/ml-1.300 UI/ml
Hialuronato + dexpantenol	■ Bepanthol® Colirio ■ Visionlux®	■ Colir 0,15 %/2% (10 monodos) ■ Sol 0,30 % (fras10ml)
Carbómero	■ Lacryvisc® ■ Ofarsin® ■ Siccafluid® ■ Viscotears® ■ Lipolac gel oftálmico® ■ Recugel®	■ Gel 0,3 % (tubo 10 g) ■ Gel oft 0,2 % (10 g) (30 unidos) ■ Gel oft 0,2 % (tubo 10 g) ■ Gel oft 2,5 mg/g (tubo 10g) ■ Gel oft monodos 2,5 mg/g (env 30 o 60) ■ Gel 0,2 % (tubo 10 g) ■ Gel 0,2 % (tubo 10 g) ■ Gel oft (tubo 10 g)
TS-Polisacárico	■ Visine Intensive®	■ Vial monodos 0,5 ml (env 10)
Trehalosa 3%	■ Thealoz®	■ Colir 3 % (fras 10 ml)
Vaselina	■ Lacrilube® ■ Lubrifilm®	■ Pom oft (tubo 3,5 g) ■ Pom (tubo 5 g)

Colir: colirio; Env: envase; Fras: frasco; monodos: monodosis; oft: oftálmico/a; Pom: pomada; Sol: solución; Unid: unidades; Unidos: unidosis.

nido con la ayuda de compresas húmedas calientes. Es fundamental no olvidar que la base del tratamiento de la inflamación del borde libre del párpado es la higiene local. Para ello hay varios productos de limpieza de párpados, estériles, y de un solo uso.

La conservación de la lágrima incluye medidas no intervencionistas como el uso de gafas que cierran en lo posible el espacio alrededor del ojo, creando una cámara que reduce la evaporación. Aunque las lentes de contacto son un estímulo reconocido de ojo seco, en el ojo seco grave pueden ser de ayuda las lentes de contacto terapéuticas para proteger e hidratar la córnea. Las medidas intervencionistas como la oclusión temporal de los puntos lagrimales con tapones de silicona, absorbibles o no, puede considerarse en el ojo seco moderado-grave. Para ello debemos seleccionar al paciente y tener en cuenta que la enfermedad palpebral es una contraindicación porque aumenta el riesgo de infección y que estas medidas están indicadas en los pacientes con una deficiencia acuosa demostrable. Sus beneficios son inmediatos. Cuando la QCS se complica con úlceras corneales persistentes o se acompaña de un evidente defecto del parpadeo, puede estar indicada la tarsorrafia lateral o medial para reducir la exposición de la hendidura palpebral que se traducirá en una menor necesidad de lágrima. La inyección de toxina botulínica en el elevador del párpado superior provoca una ptosis de varias semanas, eficaz para la curación de defectos epiteliales que no responden a otros tratamientos.

El consumo oral de ácidos grasos omega-3 se ha asociado con una disminución de la evaporación de la lágrima, una mejoría de los síntomas y aumento de la secreción lagrimal.

Tratamiento de la xerostomía

No hay un protocolo único en el tratamiento de la boca seca, por lo que a continuación se expondrán algunos productos y métodos de los que se dispone. El objetivo principal del paciente con boca seca es la hidratación de la mucosa oral. Esta puede conseguirse bebiendo sorbos de agua o líquidos no azucarados, como la leche, durante todo el dia y la noche. Los sustitutos de saliva o saliva artificial son útiles porque facilitan las funciones orales, sin embargo su efecto es muy corto, no consiguen completamente las propiedades de la saliva y no son antibacterianos. Para solventar los déficits de la saliva artificial se han desarrollado otros productos que contienen los componentes naturales de la saliva, completan el sistema inmune de la boca y reemplazan la actividad enzimática ausente. Algunas pastas de dientes basadas en sistemas enzimáticos tienen el inconveniente de tener un pH ácido y ser potencialmente erosivas. Hay geles hidratantes que han demostrado mejorar la sintomatología de la boca seca sin favorecer la aparición de infecciones y disminuyendo el recuento bacteriano. En el mercado podemos encontrar lineas completas diseñadas para la xerostomía que no contienen detergentes, por lo que no irritan las mucosas ni producen descamación, tienen un pH neutro y las podemos encontrar en forma de pasta, colutorio, espray, comprimido para chupar, gel humectante, chicles y sustituto salival.

Para conseguir un aumento del flujo salival podemos emplear chicles y caramelos sin azúcar, mantener en la boca sustancias inertes (huesos de aceituna o cereza), o ingerir a lo largo del día alimentos que requieran una masticación vigorosa, como el apio o la zanahoria, una técnica que resulta eficaz en individuos que conservan cierta función salival. Los alimentos que contiene ácidos orgánicos (ascórbico, málico o cítrico) aumentan la salivación, pero pueden contribuir a la pérdida de la integridad del esmalte y ser irritantes para la mucosa oral.

La estimulación del parénquima salival puede realizarse también con neuroelectroestimuladores, similares a una férula de descarga, adaptada a la arcada inferior del paciente y removible; llevan un dispositivo electrónico en miniatura situado en la mucosa del cordal inferior para estimular el nervio lingual. El resultado es una estimulación de todas las GS regulado por el propio paciente mediante un control remoto. Para utilizarlo es fundamental el estado dental y periodontal óptimo. También hay dispositivos en miniatura adaptados a un implante dental.

La prevención y tratamiento de la caries es una tarea primordial. La correcta higiene oral y el mantenimiento de un pH oral adecuado (en la superficie del esmalte de 4,5-5,5 y en la raíz expuesta de 6,2-6,4) es imprescindible para no favorecer la desmineralización y la caries. Para conseguir desviar el pH intraoral a un ambiente no ácido podemos utilizar xilitol, que presenta un papel indirecto en la reducción de la población bacteriana, en la inhibición de la desmineralización, en la facilitación de la remineralización y en la inhibición de la formación de la placa. Se recomienda el uso de chicles o caramelos con xilitol 4-5 veces al día, después de las comidas, durante unos 5 min. En la promoción de la remineralización se puede emplear flúor tópico en forma de colutorios o enjuagues, geles, barnices y dentífricos, que favorece la remineralización inhibiendo la desmineralización e inhibe la placa bacteriana.

El fosfato de calcio amorfo, clasificado como "material inteligente", es un sistema ideal de suministro de iones de calcio y fosfato libremente disponibles, que ayuda a mantener un estado de sobresaturación con

respecto a la desmineralización del esmalte por los ataques ácidos y aumenta la remineralización posterior; por lo tanto puede tener la capacidad de realzar el mecanismo natural de la reparación de los dientes. Se puede encontrar en dentífricos, ionómeros de vidrio, resinas fotopolimerizables, geles de blanqueamiento, saliva artificial, pastas tópicas, enjuagues bucales y como suplemento alimenticio en chicles.

La odontología mínimamente invasiva emplea materiales de nuevo desarrollo, que permiten colocar empastes más pequeños y conservadores para preservar la estructura del diente y reparar los empastes existentes con materiales que liberan fluoruro, en vez de reemplazarlos por algo mayor que puede conducir a empastes cada vez mayores, fractura dental, endodoncia y finalmente extracción dental.

Ante una candidiasis oral establecida, el régimen terapéutico clásico consiste en miconazol bucal al 2% en forma de gel, en ayunas 3-4 veces al día, en contacto con la lesión 15 min y luego tragar, además de nistatina bucal en forma de suspensión oral, según el caso, 3-4 veces al día, en contacto con la lesión 15 min y luego ingerir, durante 7-14 días. Si persiste o hay afectación esofágica se puede emplear fluconazol oral, 50-100 mg/día durante 7-14 días. En casos graves se puede valorar anfotericina B. Si el paciente es portador de prótesis dental es fundamental su retirada nocturna y su limpieza con chlorhexidina al 2%.

La pilocarpina es un agente agonista colinérgico muscarínico que estimula los receptores M2 y M3 de las glándulas de secreción exocrina; en dosis de 20 mg al día produce un alivio significativo de la xerostomía y la xeroftalmia, efecto que aparece durante la primera hora y suele durar 3 h. Aumenta el flujo salival, pero debe haber una cierta capacidad excretora residual. Los efectos secundarios, entre el 30 y el 64%, son una de las limitaciones de su uso (sudoración, náuseas, escalofríos). Sus contraindicaciones son el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no controlada, la uveítis activa, el glaucoma y las enfermedades cardíacas no controladas.

Tratamiento de otras mucosas

Las medidas generales en el tratamiento de la xerodermia incluyen evitar el uso de agua como hidratante local debido a su rápida evaporación, aplicar los cosméticos al menos 5 o 10 min después del producto hidratante, evitar el uso de jabón tradicional debido a que el detergente arrastra y disuelve la grasa protectora superficial, emplear jabón sobregraso y emolientes, sustituir la ducha por el baño de aceite, evitar el uso de jabones y cremas con perfumes que contengan alcohol, y evitar la exposición solar prolongada. No olvidar la hidratación labial. Las medidas generales en el tratamiento de la sequedad nasal incluyen evitar la obstrucción, mantener limpia la vía nasal mediante el uso de lavados con suero fisiológico o preparados de agua de mar, utilizar humificadores y emplear hidratantes y lubricantes. El retinol nasal se puede utilizar para el alivio sintomático de la irritación nasal. En el tratamiento de la sequedad vaginal se recomienda el uso de lubricantes solubles en agua, ya que los lubricantes a base de aceites o grasas alteran el mecanismo fisiológico de limpieza vaginal.

Tratamiento sistémico

No hay una terapia sistémica eficaz aprobada para las manifestaciones glandulares del SSp. El tratamiento de la enfermedad primaria no siempre mejora el síndrome seco. Hay escasa evidencia que apoye el uso de glucocorticoides o hidroxicloroquina en el tratamiento de la disfunción glandular. El metotrexato, la D-penicilamina y la leflunomida presentan, en estudios abiertos, resultados insuficientes. La azatioprina y la ciclosporina-A oral tampoco logran una mejoría significativa en el síndrome seco. El interferón alfa consigue, en estudios aleatorizados doble ciego frente a placebo (EAC), mejoría del flujo salival no estimulado y de algunas escalas analógicas visuales que valoran la sequedad oral. Sin embargo, su uso queda limitado por sus efectos adversos.

En el momento actual, ningún fármaco biológico está aprobado en el tratamiento del SSp. No obstante se ha estudiado el potencial efecto terapéutico de distintas moléculas. Los fármacos anti-TNF no consiguen mejorar las manifestaciones exocrinas y extraglandulares en EAC. Se han publicado varios ensayos abiertos y EAC sobre el uso de anti-CD20 (rituximab) en SSp. En estudios no controlados, rituximab es efectivo en el control de manifestaciones extraglandulares, aunque muestra una modesta mejoría en el síndrome seco. En un EAC reciente, rituximab consigue mejorar de forma significativa el flujo salival estimulado (FSE), además de otros parámetros como el flujo salival no estimulado (FSNE), la función de la glándula lagrimal, los síntomas de sequedad, la fatiga, la calidad de vida y las manifestaciones extraglandulares. A pesar de estos prometedores resultados, un reciente estudio muestra que el tratamiento con rituximab no modifica la expansión clonal en la glándula parótida de pacientes con SSp. La presencia de células productoras de inmunoglobulinas de estirpe clonal, antes y después de rituximab, sugiere que estas poblaciones celulares persisten en las glándulas salivares de pacientes con SSP a pesar de la deplección de células B y pueden relacionarse con la recidiva tras el tratamiento.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

No hay unanimidad en el uso de criterios de respuesta al tratamiento del síndrome seco, no obstante, en la mayoría de los ensayos clínicos y estudios de distinta índole, se emplean la mejoría significativa en la secreción de saliva objetiva, bien del FSE y/o FSNE; la mejoría significativa en la función de la glándula lagrimal objetiva medida por diferentes herramientas (test de Schirmer, y/o tiempo de ruptura lagrimal, y/o Rosa de Bengala, y/o verde lisamina, y/o fluoresceína) y la mejoría significativa en la escala visual analógica (EVA) que valora sequedad. Se ha desarrollado un índice combinado de valoración de síntomas, el ESSPRI *(eular Sjögren syndrome patient reported index)*, que evalúa la sequedad, el dolor y la fatiga en 3 EVA, respectivamente, sencillo de aplicar y que podría ser útil para monitorizar la respuesta a los distintos tratamientos. Hay varios cuestionarios de ojo seco que evalúan los síntomas de sequedad como el OSDI *(ocular surface disease index)*, DEQ *(dry eye questionnaire)*, *McMonnies dry eye questionnaire*, SESoD *(subjective evaluation of symptom of dryness)* y el SPEED *(standard patient evaluation of eye dryness)* que, aunque su uso más extendido es en el diagnóstico y clasificación de la gravedad del ojo seco, también podrían ser útiles en la monitorización terapéutica. También se puede medir la respuesta al tratamiento valorando la mejoría significativa en la citología de impresión, osmolaridad lagrimal, OCT *(optical coherence tomography)* de la lágrima y en el menisco lagrimal, biopsia de glándula salival menor, alteraciones serológicas, manifestaciones extraglandulares y ESSDAI *(eular Sjögren syndrome disease activity index)*.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Alves M, Fonseca EC, Alves MF, Malki LT, Arruda GV, Reinach PS et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and critical appraisal of therapeutic strategies. Ocul Surf 2013; 11: 181-92.

Antoranz A, Casado L, Corral C, Cerero R, López P. Pacientes con xerostomía: un reto terapéutico para el odontoestomatólogo. Cient Dent 2011; 8: 213-7.

Fernández Castro M, Silva L, Otón T, Andreu JL. Tratamiento de fondo del síndrome seco. ¿Qué puede aportar el reumatólogo? Reumatol Clin 2010; 6(S2): 1-5.

International Dry Eye WorkShop (DEWS). Ocul Surf 2007; 5(2).

Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome. A systematic review. JAMA 2010; 304: 452-60.

Scully C, Felix DH. Oral Medicine-update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. Br Dent J 2005; 199: 423-7.

Página deliberadamente en blanco

28

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

J.L. ANDREU SÁNCHEZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica que frecuentemente afecta a órganos o sistemas extraglandulares, como las articulaciones, los vasos sanguíneos, la piel, el sistema nervioso, el riñón o el pulmón, entre otros (cuadro 28.1). Un 5% de los pacientes desarrollará un linfoma a lo largo de la evolución de la enfermedad.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

La mitad de los pacientes con SSp presenta artritis y/o artralgias a lo largo de su evolución. La afectación articular puede manifestarse como artralgias, rigidez articular matutina, sinovitis transitoria o franca, poliartritis crónica que afecta principalmente a manos y rodillas. No es frecuente la presencia de erosiones radiológicas, aunque puede existir un discreto estrechamiento del espacio articular. Ocasionalmente se producen deformidades articulares reductibles similares a la artropatía de Jaccoud. El factor reumatoide puede ser positivo, incluso a altas concentraciones en el caso de crioglobulinemia coincidente. Los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados son habitualmente negativos y su presencia sugiere un síndrome de Sjögren asociado a artritis reumatoide.

Un 15% de los pacientes con SSp cumple los criterios para la clasificación de fibromialgia del American College of Rheumatology de 1990.

Se han descrito casos de miopatía inflamatoria, dermatomiositis y fascitis con eosinofilia. La biopsia muscular puede poner de manifiesto un infiltrado mononuclear endomisial, un infiltrado linfocítico perivascular o una miositis con cuerpos de inclusión. La acidosis tubular renal puede conducir a una hipopotasemia grave que comience como una parálisis hipopotasémica, incluso con rabdomiólisis masiva.

Habitualmente, el cuadro articular se controla con el uso de antiinflamatorios no esteroideos o cursos cortos de prednisona a dosis bajas. En los casos de poliartritis

CUADRO 28.1

MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS
1. Artralgias
2. Artritis
3. Miopatía inflamatoria
4. Rabdomiólisis hipopotasémica
5. Fascitis con eosinofilia
6. Fibromialgia

MANIFESTACIONES VASCULARES
1. Fenómeno de Raynaud
2. Vasculitis leucocitoclástica
3. Vasculitis tipo PAN
4. Endarteritis obliterante

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS
1. Sistema nervioso central
- ■ Déficits focales
- – Hipostesia
- – Convulsiones
- – Síndromes cerebelosos
- ■ Meningitis aséptica subaguda
- ■ Mielitis transversa
- ■ Mielopatía crónica
- ■ Parkinsonismo
- ■ Síndrome de Brown-Sequard
- ■ Vejiga neurógena
- ■ Encefalopatía difusa
- – Deterioro cognitivo
- – Demencia

2. Sistema nervioso periférico
- ■ Afectación de pares craneales
- ■ Ataxia sensitiva
- ■ Neuropatía sensitiva dolorosa
- ■ Mononeuritis múltiple
- ■ Radiculoneuropatía
- ■ Neuropatía autonómica
- ■ Polineuropatía de fibra pequeña

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS
1. Dismotilidad esofágica
2. Acalasia
3. Gastritis crónica atrófica
4. Hepatitis crónica activa
5. Cirrosis biliar primaria
6. Hiperplasia nodular regenerativa
7. Pancreatitis
8. Celíaca

MANIFESTACIONES PULMONARES
1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
2. Fibrosis pulmonar
3. Neumopatía intersticial no usual linfocítica
4. Vasculitis pulmonar
5. Atelectasias
6. Hipertensión pulmonar
7. Seudolinfoma endobronquial
8. Bullas
9. Amiloidosis

MANIFESTACIONES RENALES
1. Acidosis tubular
2. Nefritis intersticial
3. Glomerulonefritis
- ■ Membranosa
- ■ Membranoproliferativa

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS
1. Xerosis
2. Eritema anular
3. Fotosensibilidad
4. Púrpura hipergammaglobulinémica
5. Vasculitis tipo PAN
6. Vasculitis urticariana
7. Liquen plano
8. Úlceras digitales
9. Eritema multiforme
10. Eritema persistans
11. Eritema nodoso
12. Nódulos subcutáneos
13. Vitíligo
14. Amiloidosis cutánea
15. Granuloma anular
16. Queilitis angular
17. Escleredema

MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS
1. Tiroiditis
2. Hipotiroidismo

LINFOPROLIFERACIÓN
1. Seudolinfoma
2. Linfoma
- ■ Linfoma MALT
- ■ Linfoma de células grandes difuso
- ■ Linfoma de células centrofoliculares

MALT: linfoma asociado a tejido linfoide de mucosas; PAN: poliarteritis nodosa.

persistente, la utilización de hidroxicloroquina, sola o asociada a metotrexato semanal, puede ser de utilidad. En casos graves o asociados a otras manifestaciones extraglandulares de relevancia y refractarias al tratamiento convencional es de utilidad el uso de rituximab, con la posología habitualmente utilizada en la artritis reumatoide.

La miopatía inflamatoria o la dermatomiositis asociada se trata con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, pudiéndose utilizar metotrexato, azatioprina o micofenolato como agente ahorrador de esteroide.

El síndrome fibromiálgico asociado al SSp se tratará mediante un abordaje multidisciplinario consistente en higiene del sueño, acondicionamiento físico aeróbi-

co, técnicas de relajación y terapia cognitivoconductual. Debe evitarse el uso de antidepresivos tricíclicos, ya que empeoran la xerostomía.

MANIFESTACIONES VASCULARES

Entre un 25 y un 35% de los pacientes con SSp presenta un fenómeno de Raynaud que, típicamente, no se acompaña de ulceraciones en los dedos o alteraciones tróficas relevantes. Ocasionalmente pueden aparecer calcificaciones subcutáneas sin necesariamente estar presente una esclerosis sistémica o una dermatomiositis asociada.

En el SSp pueden aparecer 3 tipos de vasculitis: *a)* una vasculitis de pequeño vaso con una fase inicial de infiltrado neutrofílico con leucocitoclastia, seguida de una segunda fase con infiltrado linfocítico; *b)* una vasculitis necrosante de arterias musculares de mediano y pequeño calibre similar a la poliarteritis nodosa (PAN) clásica, pero sin acompañarse de la formación de microaneurismas, y *c)* una endarteritis obliterante que aparece en pacientes con SSp de larga evolución. La triada de púrpura, crioglobulinemia e hipocomplementemia se asocia a un mayor riesgo de desarrollar linfoma y otras complicaciones extraglandulares.

La vasculitis cutánea de pequeño vaso suele controlarse con dosis medias de prednisona, mientras que la vasculitis tipo PAN requiere dosis elevadas de prednisona y, dependiendo de la afectación de otros órganos, ciclofosfamida.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Hay controversia con respecto a la frecuencia y naturaleza de las manifestaciones neurológicas en el SSp. Se han comunicado múltiples manifestaciones del sistema nervioso central (SNC), como lesiones focales que pueden traducirse clínicamente en áreas de hipostesia, convulsiones o síndromes cerebelosos; meningitis aséptica subaguda; mielitis transversa; mielopatía progresiva; neuromielitis óptica; corea; afectación cerebral difusa, con manifestaciones clínicas variables, desde deterioro cognitivo leve con déficit de atención y memoria hasta franca demencia; parkinsonismo, síndrome de Brown-Sequard y vejiga neurogénica.

Asimismo se han comunicado la afectación de pares craneales y del sistema nervioso periférico (SNP). La neuropatía craneal afecta generalmente a un único par, siendo el V par el más frecuentemente afectado. La afectación del SNP puede manifestarse como ataxia sensitiva, neuropatía sensitiva dolorosa, neuropatía trigeminal pura, mononeuritis múltiple, neuropatía craneal múltiple, radiculoneuropatía, neuropatía autonómica y polineuropatía de fibra pequeña.

Los estudios neurofisiológicos ayudan a caracterizar la afectación del SNP, pero no muestran alteraciones en el caso de la polineuropatía de fibra pequeña, que puede diagnosticarse mediante biopsia cutánea y tinción de las fibras nerviosas intraepidérmicas. La resonancia magnética es de utilidad en caso de afectación medular o encefálica, aunque en ocasiones es difícil establecer la relevancia clínica de las lesiones hiperintensas subcorticales. El estudio del líquido cefalorraquídeo es imprescindible para descartar etiología infecciosa o diferenciar ciertos cuadros neurológicos del SSp de la esclerosis múltiple, aunque ocasionalmente es posible identificar bandas oligoclonales en el SSp.

Las manifestaciones neurológicas graves como la mononeuritis múltiple o la afectación difusa del SNC requieren el uso de dosis altas de glucocorticoides e inmunosupresores, como la ciclofosfamida o el micofenolato. La polineuropatía sensitiva y la ataxia sensitiva suelen responder mal a los regímenes con dosis alta de glucocorticoides, mientras que el uso de inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis puede ser de utilidad. El dolor neuropático puede controlarse con gabapentina, pregabalina o venlafaxina, mientras que los antidepresivos tricíclicos deben evitarse al empeorar los síntomas de sequedad. En casos de afectación grave del SNC o SNP refractaria a la terapia convencional con dosis altas de glucocorticoides e inmunosupresores, puede ser de utilidad el uso de rituximab, que parece ser más eficaz en el control de las manifestaciones del SNP que del SNC.

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS, HEPATOBILIARES Y PANCREÁTICAS

Un tercio de los pacientes con SSp presenta disfunción de la motilidad esofágica en los estudios manométricos, sin presentar uniformemente un patrón característico. Puede aparecer ausencia de peristalsis, contracciones trifásicas terciarías, contracciones no peristálticas frecuentes o contracciones de amplitud reducida. Se han descrito pacientes en los que el SSp coincidía con una acalasia.

Los pacientes con SSp pueden presentar una gastritis atrófica crónica con infiltrado linfocitario de la mucosa gástrica, hipopepsinogenemia, valores elevados de gastrina y valores reducidos de vitamina B12 sérica.

El SSp se asocia frecuentemente a enfermedades hepáticas. Casi la mitad de los pacientes con cirrosis biliar primaria presenta datos que sugieren SSp, como xerostomía, xeroftalmia y alteraciones pancreáticas. Una mi-

noría de pacientes con SSp presenta cirrosis biliar, una hepatitis crónica activa o una hiperplasia nodular regenerativa. El 6% de los pacientes con SSp presenta anticuerpos antimitocondriales y, de estos, un tercio muestra una colangitis crónica en la biopsia hepática, compatible con un estadio inicial de cirrosis biliar primaria.

El curso del SSp puede complicarse ocasionalmente con episodios de pancreatitis aguda o con una pancreatitis crónica. Un 25% de los pacientes presenta valores elevados de amilasa, aunque atribuir esta elevación al páncreas y no a la afectación de las glándulas salivales puede ser problemático.

Los pacientes con SSp presentan una incidencia de celiaquía 10 veces mayor que la población general, por lo que se recomienda la determinación de anticuerpos específicos de enfermedad celiaca.

Los estudios de manometría esofágica ayudan a caracterizar la dismotilidad esofágica. La endoscopia digestiva estará indicada en los pacientes con dispepsia, saciado fácil y molestias epigástricas persistentes. En estos pacientes se debe descartar la presencia de gastritis crónica atrófica grave o de un linfoma asociado a tejido linfoide de mucosas (MALT). La determinación de anticuerpos anti-LKM, antimúsculo liso y antimitocondriales, así como la biopsia hepática son de ayuda para caracterizar la afectación hepática asociada.

MANIFESTACIONES PULMONARES

El SSp puede asociarse a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial no específica linfocítica, vasculitis pulmonar, atelectasias, hipertensión pulmonar, síndrome del lóbulo medio, seudolinfoma endobronquial, bullas múltiples y amiloidosis pulmonar. Hasta un 60% de los pacientes con SSp presenta hiperreactividad del árbol bronquial al estímulo con metacolina.

El desarrollo de un derrame pleural es infrecuente en el SSp y su aparición debe hacer sospechar que el síndrome de Sjögren es secundario a otra enfermedad autoinmune sistémica como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide. Se ha comunicado la asociación de SSp, anticuerpos antifosfolipídicos e hipertensión pulmonar.

Ante un paciente con SSp que desarrolla nódulos en el parénquima pulmonar o adenopatías hiliares o mediastínicas se debe descartar la evolución a seudolinfoma o franco linfoma, si bien la afectación pulmonar por linfoma es extremadamente infrecuente.

La evaluación de la afectación pulmonar en el SSp requiere de la realización de una radiografía de tórax, pruebas funcionales respiratorias completas con difusión de CO y una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). La TCAR es especialmente útil para decidir el tratamiento, ya que la presencia de imágenes en vidrio deslustrado sugiere que habrá respuesta a los glucocorticoides a dosis altas e inmunosupresores. La broncoscopia, el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial están indicadas ante la sospecha de una infección intercurrente, de un seudolinfoma o de un linfoma. El predominio linfocítico frente al neutrofílico en el lavado broncoalveolar es un indicador de respuesta favorable a la terapia inmunosupresora. La ecocardiografía está indicada en la evaluación inicial de una potencial hipertensión pulmonar, que se sospechará ante una difusión de CO reducida con una capacidad vital normal.

La fibrosis pulmonar no responde a las dosis altas de glucocorticoides o a los inmunosupresores. La neumonitis intersticial no usual linfocítica puede responder a los glucocorticoides, pudiéndose utilizar un inmunosupresor como la ciclofosfamida o el micofenolato. El seudolinfoma pulmonar responde a dosis altas de glucocorticoides.

MANIFESTACIONES RENALES

Un 35% de los pacientes con SSp presenta cierto deterioro en la capacidad de acidificar la orina. La lesión histológica renal típica del SSp es una nefritis tubulointersticial linfocítica que se manifiesta clínica y funcionalmente como una acidosis tubular distal con hipostenuria, hipercloremia e hipopotasemia. Solo en una minoría de los pacientes, esta acidosis tubular produce manifestaciones clínicas, consistentes en litiasis renal, nefrocalcinosis y deterioro progresivo de la función renal. Más raramente puede aparecer una acidosis tubular proximal con síndrome de Fanconi. La tubulopatía crónica puede, ocasionalmente, conducir a una diabetes insípida nefrogénica secundaria. Una minoría de pacientes presenta una glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa, habitualmente asociada a la presencia de crioglobulinemia.

La nefritis tubulointersticial se manifiesta como una orina matutina escasamente concentrada, con un pH alcalino y exceso de eliminación de fósforo y potasio. Si hay un síndrome de Fanconi asociado aparecerá aminoaciduria y glucosuria acompañante. La presencia de microhematuria, cilindruria o proteinuria significativa sugiere daño glomerular y debería realizarse una biopsia renal y descartar la presencia de crioglobulinemia.

La nefritis intersticial no requiere tratamiento inmunosupresor y se controla reponiendo los iones perdidos

con el uso de potasio y bicarbonato sódico. La glomerulonefritis membranosa y la membranoproliferativa se tratan con dosis altas de glucocorticoides y agentes inmunosupresores, como micofenolato o ciclofosfamida, siendo asimismo de utilidad la adición de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina como agente antiproteinúrico.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La manifestación cutánea más frecuente del SSp es la xerosis cutánea, que se manifiesta clínicamente como prurito, piel seca y lesiones de rascado.

El eritema anular y la fotosensibilidad se asocian a la presencia de anticuerpos anti-Ro(SSA) y anti-La(SSB) y son indistinguibles de las lesiones cutáneas subagudas anular-policíclicas del lupus eritematoso sistémico.

También se han comunicado en el SSp púrpura por vasculitis leucocitoclástica, vasculitis urticariana, liquen plano, úlceras digitales, eritema multiforme, eritema persistans, eritema nodoso, máculas eritematosas, nódulos subcutáneos, vitíligo, amiloidosis cutánea, granuloma anular, queilitis angular y escleredema.

El tratamiento del eritema anular consiste en la utilización de antipalúdicos y fotoprotección. En casos refractarios se puede utilizar dosis medias de glucocorticoides e inmunosupresores, como metotrexato o micofenolato.

La vasculitis cutánea se tratará de acuerdo a su gravedad y a la presencia de manifestaciones vasculíticas a otros niveles con dosis medias y altas de glucocorticoides e inmunosupresores, como la ciclofosfamida o el micofenolato.

MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

No es infrecuente la asociación de SSp con determinados procesos de las glándulas tiroides, como tiroiditis subclínica, hipotiroidismo, hiperplasia tiroidea o tiroiditis autoinmune. Hasta un 50% de los pacientes con SSp puede presentar un hipotiroidismo subclínico, con valores elevados de TSH. No está indicado tratamiento inmunosupresor sino terapia hormonal sustitutiva.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 241-9.

Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. J Cutan Med Surg 2011; 15: 8-14.

Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. Clin Chest Med 2010; 31: 489-500.

Méndez C, Sangüesa C, Fernández Castro M, Andréu JL. Manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren primario. Sem Fund Esp Reumatol 2013; 14: 80-5.

Tsokos M, Lazarou SA, Moutsopoulos HM. Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. Histologic classification and clinical presentation. Am J Clin Pathol 1987; 88: 26-31.

Página deliberadamente en blanco

29

SÍNDROME DE SJÖGREN Y LINFOMA

A. SALAR SILVESTRE

CONTENIDO

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA CLÍNICO

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad reumática autoinmune crónica con una frecuencia aproximada en la población adulta del 0,5%, asociada a la producción de autoanticuerpos y que se caracteriza clínicamente por la presencia de xerostomía y queratoconjuntivitis seca. El SS puede presentarse solo (primario, SSp) o bien asociado a otras enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, principalmente la artritis reumatoide (secundario, SSs).

Riesgo de linfoma en el síndrome de Sjögren

El riesgo de desarrollar un linfoma no hodgkiniano (LNH) está claramente aumentado en el SS. El primer paciente con linfoma y SS fue descrito por Bunim en 1963. La observación de un mayor riesgo de LNH en SS fue comunicada por primera vez por Tala en 1964 y, posteriormente, se ha confirmado extensamente en la bibliografía. Sin embargo, el riesgo de LNH en SS ha sido magnificado debido, sobre todo, a que en la mayoría de los primeros estudios había un sesgo de selección de casos, ya que estos estudios se habían llevado a cabo en hospitales de referencia. Actualmente se dispone de estudios realizados con una mejor metodología, algunos de ellos prospectivos y otros basados en registros poblacionales, que son probablemente más representativos de una población general de pacientes con SS y, por tanto, reflejan más exactamente la incidencia real de LNH en SS.

Los pacientes con SSp tienen un riesgo (razón de incidencia estandarizada, RIE) entre 6 y 14 veces superior a la población general de padecer un LNH, y este riesgo es incluso superior en los SSs. El elevado riesgo de LNH en SS contrasta con el moderado o bajo riesgo en otros procesos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (RIE, 3-7) o la artritis reumatoide (RIE, 1,5-4). El uso de antiinflamatorios no-esteroideos, corticoides sistémicos o inmunosupresores no se asocia con un riesgo añadido de padecer LNH en SS, pero sí en pacientes con artritis reumatoide (hasta unas 5 veces con tratamiento citotóxico y 11 veces con tratamientos biológicos). Otra observación importante es que el riesgo de LNH aumenta con el tiempo y se mantiene a largo plazo. La incidencia acumulada de LNH en SS se estima en el 0,7% dentro de los primeros 5 años, del 1,2% en 10 años y del 7,4% en 20 años.

El SS se relaciona con un aumento del riesgo de LNH de células B y no de linfoma de Hodgkin o linfoma de células T. En cuanto al riesgo por subtipo de LNH se describe un aumento de 30 veces para el grupo de linfoma de la zona marginal (MALT y marginal nodal o esplénico), 9 veces el linfomas difuso de células grandes B (LDCGB) y 4 veces el linfoma folicular. En cuanto a la localización anatómica, el riesgo de LNH de glándula parótida es 260 veces mayor y de linfoma MALT de glándula parótida de 1.000 veces mayor. El riesgo también se incrementa en unas 5 veces para los LNH ganglionares.

Tipos de linfoma y localizaciones más frecuentes

La proporción de pacientes con SS que desarrollan LNH de células B oscila entre un 4 y un 8% y se han descrito varios subtipos histológicos, siendo el más frecuente el linfoma MALT (de tejido linfoide asociado a mucosas) y la localización más frecuente la glándula parótida.

En las primeras series de la bibliografía se describía que la práctica totalidad de los pacientes con SS desarrollaba LNH indolentes (previamente denominados de bajo grado) de tipo MALT o marginal y la aparición de LDCGB (previamente denominados de grado intermedio o alto) era excepcional. En la misma línea, las localizaciones más frecuentes eran las glándulas salivares (tejido extraganglionar) acompañadas o no de afectación de los ganglios cervicales de drenaje local, a veces en linfáticos distantes.

Los estudios más recientes, que incluyen un mayor número de pacientes y con un mayor seguimiento o bien son de grupos cooperativos, han mostrado diferencias en la frecuencia de los diferentes subtipos de LNH en SS con respecto a las descripciones clásicas. Los linfomas de tipo MALT siguen siendo el subtipo de LNH más frecuente y representan el 45-70% de los casos. Otros linfomas indolentes, como los foliculares o linfomas linfoplasmacíticos, son poco frecuentes (< 5%). El LDCGB es el segundo subtipo en frecuencia de LNH y representa aproximadamente un 18-50% de los LNH en SS. Se han descrito en la bibliografía otros muchos subtipos de linfomas, tanto indolentes como agresivos (tanto de células B como de células T), pero la asociación con el SS parece ser incidental. También hay que tener en cuenta que el espectro de linfomas pueda variar geográficamente debido a diferencias medioambientales o bien genéticas.

Otro aspecto interesante es el tiempo desde el diagnóstico de SS y el desarrollo del linfoma. Los linfomas MALT/marginal se desarrollan con un intervalo medio de 1,5 años desde el diagnóstico de SS pero, en contraste, el tiempo medio del desarrollo de un LDCGB es de 7 años. Esta observación es interesante, pues los linfomas agresivos del tipo LDCGB pueden aparecer *de novo* o bien como resultado de la transformación de un linfoma indolente (p. ej., de tipo MALT). Por tanto sería razonable la hipótesis de que un número considerable de LDCGB pueda ser el resultado de la transformación de un linfoma MALT, aunque no se pueda demostrar componente de célula pequeña en las biopsias, y de esa manera se justificaría su mayor período de latencia.

Factores de riesgo para desarrollar linfoma

La transición a LNH de células B afecta solo a una minoría de los pacientes con SS, pero dado que se ha asociado con un exceso de mortalidad es crucial la identificación de factores de riesgo que permitan la identificación de grupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar un LNH en la práctica clínica.

Múltiples estudios han identificado variables clínicas o de laboratorio que se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de LNH en SS (cuadro 29.1). También algún estudio ha evaluado factores de riesgo diferenciales según el subtipo de linfoma. Así, la presencia de crioglobulinemia, neutropenia, valores de C4 bajos, linfa-

CUADRO 29.1
FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE LINFOMA

- Aumento tamaño glándula salival*
- Valores séricos de C4 bajos*
- Linfocitopenia CD4*
- Linfadenopatía*
- Crioglobulinemia mixta*
- Púrpura palpable*
- Valores séricos de C3 bajos
- Desaparición del FR
- Esplenomegalia
- Úlceras vasculíticas
- Elevación de β2-microglobulina
- Valores bajos de IgM sérica
- Hipogammaglobulinemia
- Hipergammaglobulinemia
- Tratamiento inmunosupresor
- Neutropenia
- Leucopenia
- Neuropatía periférica
- Fiebre
- Anemia
- Duración del SS
- Afectación importante de parótida en gammagrafía

*Factores más frecuentemente identificados en la bibliografía. FR: factor reumatoide; SS: síndrome de Sjögren.

denopatía y esplenomegalia se han identificado como predictores independientes para desarrollar un LNH MALT, y la presencia de linfocitopenia para el desarrollo de un LDCGB en SS. Además, varios grupos de investigadores han propuesto índices predictivos de riesgo de LNH, entre los que destaca el modelo del grupo de Voulgarelis. Estos autores identifican a 2 grupos de pacientes con riesgo de desarrollo de LNH diferencial. Así, los pacientes que tienen al menos una variable de riesgo (neutropenia, crioglobulinemia, esplenomegalia, linfadenopatía, valores de C4 bajos) tienen 5,4 veces mayor riesgo de desarrollar un LNH que los pacientes que no tienen ninguna de ellas.

Patogenia

El desarrollo de un LNH en el SS es el resultado de un proceso de múltiples fases que implica la interacción de células B y células T en los infiltrados glandulares. La producción local de autoanticuerpos (anti-SSA y anti-SSB) origina la estimulación crónica en los infiltrados de las glándulas salivales que resultan en la selección clonal y, eventualmente, en la expansión tumoral. Además se puede producir transformación local a tumores agresivos, así como la diseminación a los ganglios linfáticos locorregionales o incluso hematógena. Se ha descrito la triple asociación entre SS, LNH y virus de hepatitis C, pero por el momento no se han implicado otros virus en la etiopatogenia (EBV, HHV8, etc.).

Los mecanismos moleculares que subyacen a los episodios oncogénicos en los LNH asociados a SS aún no se han identificado. En un reciente estudio de análisis de biología de sistemas (perfil de expresión de genes, proteómica, etc.) se han identificado genes y vías funcionales diferencialmente alteradas en la generación de LNH tipo MALT en SS con respecto a pacientes con SS que no desarrollan linfoma (sobreexpresión de los genes: *GRB2, ARHGDIB, CD40, PSMB9, ALDOA, PRDX5, PARC, PPIA*). Por otra parte es importante recordar que la simple detección de clonalidad de las células B mediante el estudio de reordenamiento de las cadenas pesadas o ligeras de las inmunoglobulinas no se puede usar como un criterio para el diagnóstico de linfoma.

ENFOQUE CLÍNICO

Características a la presentación

El intervalo mediano entre el diagnóstico de SS y la aparición de un linfoma es aproximadamente de 7 años. La evaluación de los pacientes con SS que pueden haber desarrollado un linfoma no siempre es fácil, ya que es complicado decidir si los síntomas o signos observados deben ser atribuidos a la actividad del linfoma o a la propia actividad del SS. A nivel local, el agrandamiento de la glándula parótida es frecuente en SS y varía en el tiempo, pero un aumento de tamaño significativo de las glándulas salivales puede ser un signo clínico importante que indique el posible desarrollo de linfoma MALT y, si el crecimiento es muy rápido, de un LDCGB. En algunos pacientes, la aparición o bien la progresión de manifestaciones extraglandulares de SS (p. ej., púrpura palpable, vasculitis, etc.) debería levantar sospechas de la presencia de un LNH.

Los LNH MALT en pacientes con SS a menudo se localizan en una o más glándulas salivales (generalmente la glándula parótida), pero también puede ocurrir en otros órganos extraganglionares (estómago, pulmón, timo, hígado, etc.) o diseminarse en los ganglios linfáticos locales o distantes y, en ocasiones, en otras mucosas y en la médula ósea. Los LDCGB se presentan en las glándulas salivales con mayor frecuencia, aunque también pueden aparecer en otros territorios extraganglionares (pulmón, hígado, etc.) o menos frecuentemente a nivel exclusivamente ganglionar.

Diagnóstico, estudio de extensión del linfoma y del síndrome de Sjögren

La realización de una biopsia del tejido afectado es necesaria para la adecuada caracterización histopatológica, a ser posible por un hematopatólogo. De esta manera se posibilita la realización de los imprescindibles estudios de morfología e inmunohistoquímica y, en muchos casos, la aplicación adicional de técnicas de citogenética y de biología molecular. Este diagnóstico integral es esencial para la correcta tipificación de los linfomas, como se contempla actualmente en la clasificación de las neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud.

En el estudio de los LNH asociados a SS se deben realizar los procedimientos estándar del estudio inicial de los linfomas, ya que aportan información de la extensión y de factores pronóstico, pero también se debe evaluar la actividad del SS (cuadro 29.2). Algunos autores no recomiendan la realización de una biopsia medular, pues la afectación de la médula ósea es poco frecuente, pero dado que es un procedimiento seguro y puede aportar información esencial para el posterior manejo terapéutico, en nuestro medio sí que se recomienda. También es importante realizar la determinación del virus de la hepatitis C (VHC) por su asociación a SS y LNH. El sistema de estadificación usado en LNH es el de Ann Arbor, con la modificación de la Conferencia de Costwold, aunque algunos grupos utilizan el sistema de Musshoff modificado.

CUADRO 29.2

ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL LINFOMA NO HODGKINIANO (LNH) Y DE LA ACTIVIDAD DEL SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

EXPLORACIONES INDISPENSABLES PARA EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL LNH

- Historia clínica
  - Valoración de los síntomas B
  - Síntomas de afectación extraganglionar
  - Duración y ritmo de crecimiento de las adenopatías
  - Antecedentes de inmunodeficiencias
  - Comorbilidades
  - Exposición a tóxicos
  - Antecedentes familiares de enfermedades hematológicas
- Exploración física
  - Estado general
  - Exploración de todos los territorios ganglionares
  - Exploración de orofaringe y piel
  - Valoración de visceromegalias y masas
- Estudios de laboratorio
  - Hemograma completo con morfología de sangre periférica
  - VSG, LDH, β2-microglobulina
  - Serología de VHC, VHB y VIH
  - Función renal y hepática
  - Proteinograma y dosificación de inmunoglobulinas
- Técnicas de diagnóstico por la imagen
  - Radiografía de tórax posteroanterior y lateral
  - TC cervical, torácica, abdominal y pélvica
- Biopsia de médula ósea
- Estudios adicionales opcionales dependiendo del paciente y del tipo de LNH

EXPLORACIONES PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE SS

- Exploración física
- Hemograma completo con morfología de sangre periférica
- Factor reumatoide-IgM
- Determinación valores del complemento (C4 y C3)
- Crioglobulinas
- Proteinograma y dosificación de inmunoglobulinas

LDH: lactatodeshidrogenasa; TC: tomografía computarizada; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

TRATAMIENTO

En general, el tratamiento de los LNH es muy variable, pues depende del tipo histológico, de la extensión de la enfermedad, de los factores pronóstico específicos (tanto clínicos como biológicos) y de la presencia de comorbilidades. En los últimos años, la incorporación de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en el tratamiento de pacientes con LNH de células B ha supuesto un gran avance en el manejo y evolución de los pacientes con LNH, acompañados o no de SS.

El tratamiento de los LNH de células B en pacientes con SS es un reto clínico aún mayor debido a la confluencia de diversas características específicas, incluyendo la edad de los pacientes, otros tratamientos, las características concomitantes autoinmunes y, en ocasiones, de la presencia de enfermedad hepática relacionada con el VHC. Desafortunadamente, no hay estudios prospectivos que evalúen ninguna de las estrategias terapéuticas, por lo que la mayor parte de las decisiones terapéuticas se basan en series de pacientes tratados en centros de referencia/terciarios o en recomendaciones de expertos.

En general, el tratamiento estándar de los LDCGB es la inmunoquimioterapia (esquemas tipo CHOP junto con rituximab), asociado o no a radioterapia local. En el contexto de SS, si la afectación primaria fuera una glándula salival es recomendable no utilizar radioterapia sobre esta, ya que podría agravar la xerostomía.

El manejo de los linfomas indolentes, tanto MALT como no-MALT, es más complejo. Se han descrito casos de regresión espontánea de LNH MALT asociado a SS, por lo que la abstención terapéutica podría ser una estrategia adecuada bajo estricta supervisión por expertos en el manejo de linfomas. En casos de MALT localizados se puede contemplar varias opciones de tratamiento. El tratamiento con radioterapia convencional (de campo afectado) de las glándulas salivales (25-40 Gy) podría aumentar la xerostomía, por lo que es desaconsejable, aunque una alternativa podría ser las dosis bajas (4-8 Gy) de radioterapia, que es eficaz en el linfoma folicular, pero con escasos datos en MALT. La administración de monoterapia con rituximab es muy atractiva, ya que, además de tratar el linfoma, puede controlar la actividad del propio SS. Sin embargo hay que tener en cuenta que el LNH MALT de glándula salival asociado a SS es más resistente a rituximab, probablemente debido a activación de BAFF, por lo que el tratamiento de inmunoquimioterapia puede ser una estrategia más eficaz que las anteriores y sin aumento significativo de la toxicidad.

Las opciones terapéuticas de los pacientes con linfoma indolente diseminado se basan en inmunoquimioterapia (alquilantes, análogos de purina, etc., junto a rituximab). Un reciente estudio aleatorizado en LNH MALT ha demostrado que la supervivencia libre de progresión con inmunoquimioterapia con rituximab y clorambucilo es significativamente superior a la obtenida con rituximab

o clorambucilo por separado. El grupo español de linfomas GELTAMO ha mostrado que la combinación de rituximab con fludarabina o bendamustina es muy eficaz, aunque el perfil de toxicidad es más favorable con esta última combinación (respuestas completas en MALT no gástrico del 100% y supervivencia libre de progresión a 2 años del 92%).

El tratamiento antimicrobiano es el tratamiento de elección para linfomas MALT gástricos asociados a infección por *Helicobacter pylori* (tratamiento erradicador triple o secuencial), de anejos oculares asociados a infección por *Chlamydia psittaci* (doxiciclina) y de los linfomas en el contexto de infección por el VHC (interferón más ribavirina, con o sin los nuevos inhibidores de proteasa).

EVOLUCIÓN

En el contexto de SS está bien establecido que los linfomas son la causa contribuyente de la muerte en la mitad de los pacientes que fallecen durante el seguimiento. Incluso la supervivencia de pacientes con SS y LNH MALT es inferior a la de los pacientes con SS pero sin LNH MALT.

La evolución y supervivencia de los LNH asociados a SS varía considerablemente en las experiencias publicadas, ya que los estudios varían ampliamente con respecto a los subtipos histológicos, factores pronóstico del linfoma y tratamientos realizados. En LNH MALT, la supervivencia libre de progresión es aproximadamente del 50-80% a los 3-5 años y la supervivencia global es del 75-95% a los 3-5 años. La supervivencia es significativamente inferior en los pacientes con LNH agresivos (LDCGB y otros). La incorporación del rituximab y de nuevos fármacos (lenalidomida, bortezomib, ibrutinib, etc.) en el manejo de estos pacientes mejorará el pronóstico en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. Medicine (Baltimore) 2009; 88: 284-93.

Ekström K, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 51-60.

Pollard RP, Pijpe J, Bootsma H, Spijkervet FK, Kluin PM, Roodenburg JL et al. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: a retrospective clinical study. J Rheumatol 2011; 38: 2198-208.

Routsias JG, Goules JD, Charalampakis G, Tzima S, Papageorgiou A, Voulgarelis M. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: An update on the pathogenesis and treatment. Semin Arthritis Rheum 2013; 43: 178-86.

Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, Canales MA, Gallardo F, Servitje O et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. Cancer 2009; 115: 5210-7.

Solans-Laqué R, López-Hernández A, Bosch-Gil JA, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. Semin Arthritis Rheum 2011; 41: 415-23.

Página deliberadamente en blanco

Sección 6

ESCLERODERMIA

EDITORA – M. MERCEDES FREIRE GONZÁLEZ

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

30

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

J.J. ALEGRE SANCHO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de Raynaud (fR) es la manifestación clínica más frecuente y precoz en pacientes con esclerosis sistémica (ES). Afecta a un 5% de la población (30% en mujeres jóvenes), y solo en ocasiones se debe a una enfermedad reumática autoinmune sistémica (ERAS). El diagnóstico diferencial precoz resulta, por lo tanto, crucial.

DEFINICIÓN

El fR, descrito por primera vez por Maurice Raynaud en 1862, consiste en fenómenos isquémicos transitorios que aparecen en zonas acras, bien espontáneamente o, generalmente, desencadenados por el frío y/o el estrés emocional. Forma parte de los denominados acrosíndromes, entre los que se incluye también la eritromelalgia. Se considera un fenómeno clínico secundario a un trastorno funcional de la microcirculación. En la ES, así como en otras ERAS, se acompaña de una vasculopatía estructural que compromete la luz vascular, lo que incrementa su gravedad y reduce la respuesta a cualquier tratamiento farmacológico. Cuando asocia lesiones isquémicas, se denomina fR grave o complicado.

CLASIFICACIÓN

El fR se clasifica en primario (cuando aparece aislado en un paciente sano) o secundario (si existe una patología subyacente). La distinción entre fR primario y secundario es de gran relevancia clínica (tabla 30.1). El fR secundario se asocia frecuentemente a ERAS y suele tener un curso clínico más agresivo, con lesiones isquémicas.

TABLA 30.1

Diferencias entre fenómeno de Raynaud (fR) primario y secundario

	fR primario	fR secundario
Sexo (M:V)	20:1	4:1
Edad	< 30 años	> 30 años
Trastorno asociado	Ausente	Presente
Distribución	Simétrica	Simétrica/ asimétrica
Frecuencia	+++	++
Gravedad	+	+++
Manifestaciones isquémicas	Ausentes	Frecuentes
Capilaroscopia	Sin alteraciones	Frecuentemente patológica
Autoanticuerpos	Raro	Frecuentes
Tratamiento	Ocasional	Frecuente
Respuesta terapéutica	+++	+

Hasta un 90% de los pacientes con ES presentan un fR, en la mayoría de los casos como manifestación de inicio. El fR también es frecuente en la enfermedad mixta del tejido conectivo (85%), en el lupus eritematoso sistémico (40%), en la dermatomiositis (25%), en el síndrome de Sjögren (33%) o en la artritis reumatoide (10%). No obstante, en ocasiones puede ser una manifestación de un trastorno vasoespástico, neoplasias, trombofilias, síndromes de hiperviscosidad u otros (tabla 30.2). Sin embargo, no debemos delimitar estrictamente el diagnóstico de fR primario a aquellos casos en que no existe inicialmente evidencia de patología asociada, ya que hasta un 12% de estos pacientes pueden desarrollar una patología subyacente en su evolución.

CLÍNICA

Clínicamente, el fR cursa con una fase isquémica, caracterizada por palidez y/o cianosis de los dedos, seguida de una fase de hiperemia por reperfusión de los tejidos. La intensidad, duración y frecuencia de los episodios es variable. Las fases isquémicas se asocian con frecuencia a clínica sensitiva, y pueden acompañarse de dolor intenso y de lesiones isquémicas en caso de fR secundario. El dato clínico más fiable es la palidez, distal y bien delimitada (fig. 30.1). Sin embargo, en algunos casos de fR secundario, puede predominar una cianosis intensa acompañada de dolor y de lesiones isquémicas.

Úlceras digitales

Las úlceras digitales (UD) son lesiones dermoepidérmicas isquémico-necróticas, con pérdida de sustancia, que aparecen en los pulpejos de los dedos como complicación del fR grave (fig. 30.2). Afectan a la mitad de los pacientes con ES, y son más frecuentes en pacientes

TABLA 30.2

Fenómeno de Raynaud secundario: diagnóstico diferencial

Inmunomediado	ES, EMTC, SS primario, LES, PM-DM, síndrome de solapamiento, AR, CBP, crioglobulinemia, SAF, vasculitis
Ocupacional	Factores físicos (frío, vibración, etc.); tóxicos (cloruro de polivinilo, solventes orgánicos, etc.)
Neoplasias sólidas	Síndrome carcinoide, feocromocitoma, otras neoplasias
Fármacos/drogas	Ergóticos y otros antimigrañosos, bloqueadores beta, citotóxicos, metisergida, ciclosporina, bromocriptina, clonidina, interferón α y β, cocaína, efedrina, fenilefrina, anfetaminas, nicotina, etc.
Infecciones	Hepatopatías crónicas por VHB y VHC, CMV, PVB19, VIH, *Helicobacter pylori*
Patologías hematológicas	Paraproteinemias, policitemia, trombocitemia, síndrome hipereosinofílico, leucemias, trombofilias, enfermedad por crioaglutininas
Enfermedad vascular obstructiva	Arteriosclerosis, microembolias, tromboangeítis obliterante, microangiopatía diabética, síndromes de desfiladero torácico (unilateral)
Miscelánea	Enfermedades vasoespásticas (Prinzmetal, migraña, etc.), síndrome POEMS, síndrome del túnel carpiano, síndrome de dolor regional complejo tipo I

AR: artritis reumatoide; CBP: cirrosis biliar primaria; CMV: citomegalovirus; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel; PM-DM: polimiositis-dermatomiositis; PVB19: parvovirus B19; SAF: síndrome antifosfolípido; SS: síndrome de Sjögren; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



FIGURA 30.1 ■ Fenómeno de Raynaud, fase de palidez, que afecta al cuarto dedo de la mano derecha.



FIGURA 30.2 ■ Úlceras digitales isquémicas en pulpejos en un paciente con un fenómeno de Raynaud grave.

con afección cutánea difusa. Es una complicación precoz y las formas recidivantes suelen presentar una recurrencia temprana. Pueden ser extremadamente dolorosas y discapacitantes. Su curación suele ser lenta (entre 3 y 15 meses), frecuentemente con atrofia y resorción digital. Las infecciones son frecuentes, siendo *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* los gérmenes más habituales.

Sin embargo, no todas las UD en pacientes con ES son exclusivamente isquémicas. Las UD asociadas a calcinosis subyacente, así como las localizadas en el dorso de articulaciones interfalángicas en pacientes con afección cutánea difusa grave, tienen una patogenia más compleja, evolucionan de forma más tórpida, responden peor al tratamiento y tienden más a la cronificación.

Isquemia crítica

Supone siempre una urgencia porque conduce irremediablemente a la necrosis. En estos casos, el dolor domina la escena clínica. Este dolor es grave, a menudo intolerable y predomina por la noche. La aparición de anestesia (y paresia en algunos casos) es signo inequívoco de irreversibilidad y de gangrena distal, bien húmeda (con proliferación microbiana) o seca (momificación).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Como es infrecuente presenciar el fR en la clínica, se considera suficiente para el diagnóstico una respuesta favorable del paciente a las 3 preguntas clásicas: *a)* ¿sus dedos son especialmente sensibles al frío?; *b)* ¿cambian de color cuando se exponen al frío?, y *c)* ¿se vuelven blancos o azules? Ante la duda, siempre podemos solicitar fotografías. A través de la anamnesis y la exploración física debemos obtener información suficiente para poder cuantificar y caracterizar los episodios, descartar factores desencadenantes y/o agravantes y detectar posibles patologías asociadas (tabla 30.2).

En cualquier caso, el estudio debe completarse con una capilaroscopia y una analítica que incluya anticuerpos antinucleares, considerando la posibilidad de otras determinaciones y exploraciones según sospecha diagnóstica. Ambas técnicas tienen un enorme valor diagnóstico y pronóstico en la ES y son indispensables en el diagnóstico precoz de la enfermedad. El uso de otras técnicas (termografía, láser Doppler, etc.) y de instrumentos específicos de medida (Raynaud's Condition Score, etc.) debe limitarse al campo de la investigación.

Abordaje del paciente con manifestaciones isquémicas

Debemos cuantificar y prestar atención al aspecto de toda lesión isquémica. En caso de isquemia extensa y/o crítica, la exploración física debe extenderse en busca de oclusiones vasculares proximales. La angiografía es la técnica de imagen que aporta más información en estos casos. Puede ser necesario un estudio de trombofilia y, si se detectan soplos cardíacos y/o fiebre elevada, deberían practicarse hemocultivos y un estudio ecocardiográfico. Si hay infección local, tomaremos muestras para cultivo. Ante la sospecha de extensión a planos profundos, completaremos el estudio con otras técnicas de imagen (radiografía simple, ecografía o resonancia magnética).

TRATAMIENTO

Medidas generales

El fR leve puede mejorar con medidas no farmacológicas. Debe mantenerse una adecuada temperatura corporal ante la exposición al frío y evitar el consumo de tabaco y el uso de otras drogas o fármacos con acción vasoconstrictora (tabla 30.2*)*. Las técnicas de relajación pueden ayudar a manejar las situaciones de estrés en determinados pacientes.

Tratamiento farmacológico

Para el control del fR se han empleado varios fármacos que actúan en diferentes puntos de la secuencia reguladora de la microcirculación y que permiten revertir, en mayor o menor medida, los cambios funcionales que ocurren en estos pacientes. Las evidencias disponibles son muchas veces débiles, además de que la mayoría de los estudios valoran conjuntamente pacientes con fR primario y fR secundario. Ninguno de estos fármacos, sin embargo, resulta útil cuando existe un daño estructural del vaso, como ocurre en la ES y en otras patologías que cursan con fR grave.

Antagonistas del calcio

A día de hoy, siguen siendo el tratamiento de primera elección en la práctica clínica. Los fármacos del grupo de las dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino, felodipino, isradipino) son los que acumulan mayores evidencias y los que aportan más ventajas, debido a su selectividad por la musculatura vascular lisa y a sus reducidos efectos sobre la función cardíaca. En varios estudios y en 2 metaanálisis se ha demostrado su capacidad de reducir la frecuencia y gravedad de los episodios de fR, pero con peores respuestas en pacientes con ES. Nifedipino es el fármaco del grupo más experimentado y el único con indicación en el tratamiento del fR. Las dosis a utilizar pueden oscilar entre 30 y 120 mg/día, preferiblemente en forma de preparados retard. Amlodipino (a pesar de contar con menos evidencias) es su alternativa natural en caso de taquicardia refleja, por su cómoda posología.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Losartán (50 mg/día) redujo la frecuencia y gravedad de los ataques en pacientes con fR primario, frente a nifedipino, pero la mejora no se consideró significativa en pacientes con ES. Puede ser una alternativa a los antagonistas del calcio o, incluso, plantearse un uso combinado de ambos fármacos en casos de fR no complicado cuya evolución no haya sido suficientemente satisfactoria con el tratamiento en monoterapia.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Captopril solo ha podido demostrar una leve mejora del flujo digital en fR primario. Enalapril y quinapril no se mostraron eficaces en pacientes con fR secundario, incluidos los pacientes con ES.

Bloqueadores alfa-adrenérgicos

El fármaco más estudiado de este grupo es la prazosina. Su eficacia sobre el fR en pacientes con ES se ha visto limitada, en la práctica, por su potente efecto hipotensor.

Análogos de las prostaglandinas/prostanoides

Son fármacos con acción vasodilatadora, antiagregantes y antiproliferativa. El iloprost por vía intravenosa (i.v.) es el prostanoide con mayores evidencias. Un metaanálisis confirmó su eficacia sobre el fR y sobre la curación de las UD en pacientes con ES, al tiempo que hizo desestimar iloprost y cisaprost por vía oral (v.o.) en esta indicación. Iloprost es, a día de hoy, el único fármaco aprobado para el tratamiento del fR grave. Dado que su efecto se prolonga más allá de la perfusión i.v., se administra de forma intermitente en perfusión i.v. continua (0,5-2,0 ng/kg/min) durante 5-7 días consecutivos, en caso de fracaso a antagonistas del calcio y/u otras alternativas v.o. (en general, durante los meses de invierno). El alprostadil es una alternativa utilizada en algunos centros por su menor coste, dado que su eficacia parece ser similar a iloprost en términos de fR y de UD.

Otros prostanoides, como el epoprostenol i.v. y el treprostinil subcutáneo, también fueron capaces de mejorar el fR y de disminuir la aparición de nuevas UD. La mala tolerancia a treprostinil en el punto de inyección ha limitado su uso en esta indicación. La administración de epoprostenol i.v. mediante bomba de perfusión contínua debería reservarse a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) grave. El beraprost fracasó en un intento de demostrar su eficacia sobre las UD en pacientes con ES.

Antagonistas de los receptores de la endotelina

La endotelina (ET) es un potente vasoconstrictor y estimulador de la proliferación de células musculares lisas que actúa sobre 2 tipos de receptores: ETA y ETB. Los antagonistas de los receptores de la ET son fármacos de administración v.o. que actúan bloqueando solo el receptor ETA (como el ambrisentán) o ambos (como el bosentán). Paradójicamente, a pesar de su eficacia en la prevención de UD en pacientes con ES, bosentán no ha podido demostrar una mejora del fR.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 son fármacos indicados en la disfunción eréctil y en la HAP que ejercen su acción evitando la degradación del monofosfato de guanosina cíclico, mediador de la acción vasodilatadora del óxido nítrico (ON). El sildenafilo es el fármaco con mayor experiencia en este campo. Su eficacia en la disminución de la frecuencia y gravedad del fR, así como en la resolución de UD en pacientes con ES, ha sido comprobada en diferentes estudios. En opinión de muchos expertos, se trata del fármaco a utilizar en el manejo del fR grave o refractario y en la curación de las UD una vez agotadas las alternativas terapéuticas disponibles con indicación, y siempre considerando que se trata de un uso no incluido en la ficha técnica. El tadalafilo ofrece la ventaja de tener una posología más cómoda y mejor tolerancia. Sus evidencias, sin embargo, son más limitadas.

Nitratos

Actúan como donantes de ON. Aplicados localmente, en diferentes preparados, han demostrado ser eficaces reduciendo la gravedad del fR asociado a ES. Su mala tolerancia ha limitado, hasta la fecha, su uso.

Otros tratamientos

- ***Fármacos antitrombóticos.*** Solo las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), y no las terapias antiagregantes, han demostrado cierta eficacia en el tratamiento del fR. A pesar de ello, el uso de bajas dosis de ácido acetilsalicílico es una práctica común que aparece como recomendación en muchas guías clínicas.
- ***Inhibidores de la serotonina.*** Reducen la potente acción vasoconstrictora de la serotonina. La fluoxetina demostró su eficacia frente a nifedipino, sobre todo en pacientes con fR primario. Sin embargo, un metaanálisis de ketanserina, un antagonista de la serotonina, concluyó que no es útil en el tratamiento del fR asociado a ES.
- ***Estatinas.*** La atorvastatina, a dosis de 40 mg/día, fue capaz de mejorar el fR y de prevenir el desarrollo de nuevas UD en un único ensayo, aunque las evidencias son insuficientes para recomendar ampliamente su uso en ausencia de un riesgo cardiovascular elevado.
- ***Otros.*** Ni la pentoxifilina ni el cilostazol son útiles en el manejo del fR. Tampoco el fasudil, un inhibidor de Rho-cinasas. Los datos con probucol, un antioxidante, son contradictorios, al igual que con los extractos de gingko biloba. Mejores resultados se han obtenido con N-acetilcisteína y suplementos de L-arginina, a altas dosis i.v., en pacientes con ES y fR grave. Otras alternativas forman parte, de momento, únicamente del campo de la investigación.

Otras terapias

Otras modalidades terapéuticas —como la toxina botulínica, la estimulación espinal y la terapia láser de escasa energía— se han utilizado por sus efectos vasodilatadores, con resultados variables.

TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS DIGITALES ISQUÉMICAS

Medidas generales

Además de las recomendaciones generales, debemos minimizar el impacto del trauma local repetido sobre las UD, especialmente en aquellas más expuestas. El uso de cremas barrera, guantes y/o apósitos resulta útil en su prevención. Una vez aparecen, deben curarse con agua y jabón, suero fisiológico o antisépticos diluidos al 5% (povidona y clorhexidina preferentemente), para garantizar una adecuada reepitelización. Esta no es posible sin unos aportes nutricionales adecuados y si no corregimos toda anemia que pueda darse. Las curas oclusivas con apósitos hidrocoloides pueden ser útiles excepto cuando exista infección local. Es en estos pacientes donde cobra especial importancia el abandono del tabaco, ya que se sabe que fumar cuadruplica el riesgo de UD.

Tratamiento farmacológico

En su tratamiento se utilizan los mismos fármacos que para el manejo del fR, a pesar de que solo nifedipino, sildenafilo, tadalafilo, bosentán y las prostaglandinas parenterales tienen hasta la fecha evidencias de eficacia en la prevención y/o curación de las UD. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos son comunicaciones de casos tratados por fR resistente o ensayos con escasos pacientes y cuyo criterio de inclusión era el fR. Pocos fármacos disponen de ensayos aleatorizados controlados cuya medida de desenlace primario sean las UD: bosentán, beraprost y quinapril; pero solo bosentán ha demostrado eficacia en esta indicación. En los estudios RAPIDS-1 y RAPIDS-2 bosentán fue eficaz en la prevención de UD, mejorando la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. Este fármaco es, de hecho, el único aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para reducir el número de nuevas UD en pacientes con ES. El ambrisentán podría ser una alternativa en pacientes polimedicados y/o en caso de hepatotoxicidad por bosentán, pero sus evidencias a este respecto son, hasta la fecha, anecdóticas.

Si el objetivo es la curación de las UD, el tratamiento de elección es iloprost i.v. El sildenafilo sería el fármaco a utilizar en caso de refractariedad o en caso de úlceras activas, una vez completado el tratamiento con iloprost i.v. El tadalafilo ha demostrado ser eficaz tras el fracaso del sildenafilo.

Terapias adyuvantes

No debemos olvidar tratar intensamente el dolor, con opiáceos si es necesario. En caso de infección, el tratamiento con antibióticos debe ser más prolongado de lo habitual. Si la infección se limita a planos superficiales, se han recomendado las fluoroquinolonas v.o. como primera alternativa. Si existe tejido necrótico, u olor fétido, se recomienda asociar clindamicina o metronidazol. En caso de extensión a planos profundos, debería iniciarse tratamiento con antibióticos i.v.

Se ha descrito la utilidad del tratamiento con infiltraciones de toxina botulínica y/o de anestésicos locales, sin agentes vasoconstrictores, en la base de los dedos afectados. Estos fármacos son capaces de inducir una simpatectomía química de forma rápida, proporcionando un alivio importante del dolor, así como cierto efecto vasodilatador.

TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA CRÍTICA

Constituye una urgencia médica que requiere de ingreso hospitalario para iniciar tratamiento con prostaglandinas (iloprost i.v. en dosis de 0,5 a 2,0 ng/kg/min) y anticoagulación con HBPM durante 24-72 h. Debemos asociar analgésicos potentes para evitar la vasoconstricción refleja inducida por el dolor. Si ya hay tejido necrótico es preferible iniciar cobertura antibiótica i.v. La clave para el éxito terapéutico es realizar un tratamiento agresivo y precoz.

Puede intentarse la administración de anestésicos locales o toxina botulínica en la base de los dedos. En caso de mala evolución, solo cabe el tratamiento quirúrgico.

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

Deben reservarse para casos refractarios al tratamiento médico. Podemos hablar de 3 grandes técnicas quirúrgicas: *a)* la simpatectomía cervicodorsal toracoscópica, cuyos resultados suelen ser poco satisfactorios y transitorios; *b)* la simpatectomía selectiva de las arterias digitales, técnica mucho más eficaz a largo plazo en cuanto a mejora del dolor, curación y prevención de UD, pero que requiere de un cirujano experto, y *c)* la revascularización quirúrgica de la mano con injerto venoso, usualmente desde la arteria braquial hasta el arco superficial palmar, en los casos en que se demuestre oclusión de la arteria cubital y/o radial. Cuando la necrosis digital es extensa y/o existe una gangrena húmeda, la amputación quirúrgica es la única solución. En cambio, cuando la gangrena sea seca y limitada distalmente, se recomienda la autoamputación, ya que permite una mayor preservación de tejido.

CONCLUSIONES

La clave en el diagnóstico del fR es la distinción del fR secundario, lo que va a permitir diagnosticar patologías subyacentes, en especial la ES y otras ERAS, e iniciar precozmente las medidas terapéuticas más adecuadas. Las UD son complicaciones relativamente frecuentes, de manejo difícil y que requieren un abordaje multifactorial que contemple siempre la posibilidad de infección y/o de afección vascular proximal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Al-Allaf AW, Belch JJF. Raynaud's phenomenon. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Practical Rheumatology. Philadelphia, Mosby, 2004; 467-72.

Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. BMJ 2012; 344: e289.

Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. Curr Rheumatol Rep 2013; 15: 303.

Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 469-79.

Landry GJ. Current medical and surgical management of Raynaud's syndrome. J Vasc Surg 2013; 57: 1710-6.

Porter SB, Murray PM. Raynaud Phenomenon. J Hand Surg 2013; 38: 375-8.

31 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

S. BELLANDO-RANDONE ■ S. GUIDUCCI ■ M. MATUCCI-CERINIC

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune crónica, que se caracteriza por una importante heterogeneidad clínica y va asociada a una alta morbilidad y a la mayor tasa de mortalidad específica de todas las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Esta enfermedad imprevisible aún representa un desafío para los reumatólogos puesto que, a pesar de los numerosos avances en la comprensión de la fisiopatogenia y del desarrollo de nuevas terapias dirigidas, el diagnóstico precoz sigue siendo un reto. De hecho, es fácil diagnosticar la ES cuando la enfermedad está establecida, con la presencia de fibrosis cutánea y una importante afectación de los órganos internos; sin embargo resulta más difícil diagnosticar la ES en su fase inicial, que se caracteriza por signos y síntomas no específicos, como el fenómeno de Raynaud (fR) y la tumefacción edematosa de los dedos *(puffy fingers)*, que también pueden estar presentes en otras enfermedades del tejido conectivo. La realización de un diagnóstico precoz se complica todavía más debido a que los criterios de clasificación que se han empleado hasta el momento tienen una elevada especificidad para identificar a los pacientes con ES, pero baja sensibilidad, sobre todo para los pacientes en fase inicial y con formas limitadas de ES. Cada vez hay más datos que indican la necesidad de llevar a cabo un diagnóstico precoz para poder iniciar un tratamiento eficaz lo antes posible, con el fin de detener o, al menos, ralentizar la evolución natural de la enfermedad. Estudios poblacionales han mostrado que los casos leves-moderados de ES son más frecuentes de lo que se sospechaba previamente y que pueden presentar afectación sistémica o de órganos internos, ya en fases preclínicas de la enfermedad. En concreto, este último punto ha sentado las bases para la introducción del concepto fundamental que diferencia la fase "muy inicial", es decir, aquella sin afectación sistémica o de órganos internos, de la fase "inicial", en la que es posible encontrar afectación sistémica o de los órganos internos a pesar de que el paciente pueda no presentar síntomas clínicos. Comprender esta distinción es crucial para elegir la estrategia de tratamiento más eficaz para los pacientes con ES. Además, el he-

cho de estudiar y seguir pacientes en fases "iniciales" y "muy iniciales" de la enfermedad nos permitirá comprender mejor sus mecanismos fisiopatogénicos. Por tanto sería importante diseñar un tratamiento también para la fase presintomática, conociendo y reconociendo los signos y síntomas iniciales de la ES antes de que se establezca un daño sistémico irreversible. La identificación de predictores de enfermedad y el desarrollo y validación de unos criterios que permitan realizar un diagnóstico muy precoz de la ES constituyen uno de los objetivos más ambiciosos para nuestra comunidad científica. Objetivos que, en un futuro cercano, deberían ofrecer un considerable avance en el manejo de los pacientes con ES.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

A lo largo de los años se han llevado a cabo varios intentos de clasificar la ES, pero ninguno ha resultado ser el más indicado para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad, puesto que fueron diseñados, sobre todo, como criterios de "clasificación" y no como criterios "diagnósticos". La diferencia entre "clasificación" y "diagnóstico" puede parecer poco relevante, pero en la práctica clínica es fundamental, dado que muchos pacientes con formas precoces o leves de la enfermedad, así como algunos casos de ES limitada, resultan excluidos de la clasificación.

Criterios preliminares para la clasificación de la esclerosis sistémica del American College of Rheumatology 1980

Estos primeros criterios de clasificación, publicados por el American College of Rheumatology (ACR) en 1980, son los que todavía se utilizan en la actualidad para el diagnóstico de la ES y requieren la presencia de esclerodermia proximal a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas, o la presencia de 2 de los 3 criterios menores (esclerodactilia, úlceras digitales en pulpejos o fibrosis pulmonar). Estos criterios permiten identificar únicamente a los pacientes con enfermedad establecida. De hecho, algunos pacientes (aproximadamente un 10-20%) con una clínica clara de ES no cumplirían los criterios de clasificación del ACR y, por tanto, estarían en riesgo de no ser diagnosticados ni tratados como tales.

Criterios de LeRoy y Medsger

Con el fin de superar las limitaciones que plantean los criterios del ACR se han desarrollado varios criterios de clasificación en las últimas décadas, pero todos tienen como requisito indispensable la presencia de fibrosis cutánea. Dos de las principales formas de la enfermedad fueron propuestas por LeRoy y Medsger en 1988: la ES cutánea limitada (EScl) y la ES cutánea difusa (EScd). Estos 2 subgrupos se diferencian no solo en la extensión de la afectación cutánea sino también en la presentación clínica, en la positividad de los autoanticuerpos, en la evolución y en el pronóstico.

Esclerosis sistémica cutánea limitada

El subgrupo de la EScl (antes conocida como síndrome CREST) se caracteriza porque la afectación cutánea es distal a codos y rodillas, también puede afectar a la cara, mientras que en el subgrupo de la EScd, la afectación cutánea incluye muslos, brazos y tronco, normalmente tiene un inicio insidioso y el fR puede preceder en varios años al engrosamiento cutáneo y a otras manifestaciones clínicas. Los pacientes tienen un elevado riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar y úlceras digitales en pulpejos, además es frecuente que presenten anticuerpos anticentrómero (AAC) positivos.

Esclerosis sistémica cutánea difusa

La EScd suele tener un inicio y una evolución de la enfermedad más rápidos, así como un peor pronóstico, debido a la considerable morbilidad que otorga una afectación cutánea extensa y a la mayor mortalidad relacionada con la afectación pulmonar, cardíaca, renal y gastrointestinal grave. Los pacientes con EScd tienen más probabilidades de presentar anticuerpos antitopoisomerasa I (anti SCL-70) o anti-ARN polimerasa III. Se ha objetivado que la afectación grave de los órganos tiene lugar durante los 3 primeros años desde el inicio de la enfermedad en el 70-80% de los pacientes con ES que desarrollan una grave afectación renal y cutánea. El tiempo de supervivencia de estos pacientes con afectación grave y precoz de los órganos internos se ha visto reducido de forma considerable (5 años en el 50%). Por este motivo debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes, con el propósito de controlar la aparición de nuevas complicaciones mortales, como una crisis renal esclerodérmica, sobre todo durante los primeros años de la enfermedad, y posteriormente realizar una determinación precisa del estadio de la afectación visceral y un minucioso programa de seguimiento. Aunque la división de la ES en los subgrupos antes mencionados es útil en la práctica clínica, no sirve para definir ni para comprender de forma adecuada la enfermedad en su fase inicial, dado que exige nuevamente el criterio de la afectación cutánea. Esta clasificación ha conseguido destacar la utilidad e importancia de incluir en el diagnóstico de la ES la capilaroscopia del

pliegue ungueal (CPU), con las alteraciones microvasculares (megacapilares y/o áreas avasculares) y un perfil de anticuerpos específico. La CPU es una técnica de diagnóstico por imagen para el estudio de la microcirculación y representa una de las herramientas más fiables y el método diagnóstico de referencia para la clasificación y el diagnóstico de la ES y otras enfermedades relacionadas**.**

Preesclerodermia

Con el objetivo de mejorar la sensibilidad de los anteriores criterios, en 1996 se acuñó el término preesclerodermia para identificar a los pacientes con fR asociado a lesiones isquémicas digitales y alteraciones típicas en la capilaroscopia o la presencia de autoanticuerpos circulantes específicos de la enfermedad.

Esclerosis sistémica precoz (esclerosis sistémica limitada)

Se dio un paso más en 2001, cuando LeRoy y Medsger propusieron criterios para un subgrupo adicional de ES, inicial o limitada (ESL), que complementaba la clasificación previa de la ES en EScl y EScd. Los pacientes con ESL presentan fR y anticuerpos selectivos específicos o un patrón de capilaroscopia característico de esclerodermia. Estos son criterios potenciales para un diagnóstico precoz de ES, aunque todavía no se hayan validado formalmente y no se utilicen de forma generalizada. Además, no mencionaron ni qué resultados decisivos eran necesarios para aclarar la afectación de los órganos internos en la ESL, ni cuáles eran los otros síntomas/signos o resultados de pruebas de laboratorio decisivos a tener en cuenta como criterios de exclusión en el diagnóstico de la ESL.

Esclerosis sistémica sin esclerodermia

A menudo se utiliza el término ES "sin esclerodermia" para los pacientes con ESL sin afectación cutánea pero con anomalías comunes a la ES en la CPU, anticuerpos antinucleares específicos de la enfermedad y afectación visceral, aunque ninguno de los registros publicados hasta la fecha lo ha tenido en cuenta.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

En los últimos años, conseguir un diagnóstico precoz de la ES se ha convertido en una necesidad específica en la práctica clínica. Una de las dificultades principales para los reumatólogos es el hecho de que las características iniciales de la ES (fR, presencia de anticuerpos específicos y patrón capilaroscópico característico) pueden darse también en otras enfermedades dentro del espectro de la esclerodermia, como la "preesclerodermia", la enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo (EITC) o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, y puede no ser fácil predecir cuántos de estos pacientes evolucionarán a una ES establecida. Esto comporta que el médico pueda tomar la decisión de optar por un tratamiento agresivo, con el consiguiente riesgo de que el paciente reciba tratamiento por exceso, o de esperar a una posible evolución favorable manteniendo un tratamiento sintomático.

DIAGNÓSTICO MUY PRECOZ DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Se considera que el fR es el principal signo inicial que permite identificar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar ES, a pesar de su falta de especificidad. En un estudio prospectivo, Koenig et al describieron que los pacientes con fR que presentaban anticuerpos específicos de ES y/o alteraciones típicas en la capilaroscopia y sin ninguna otra manifestación clínica, tenían 60 veces más probabilidades de desarrollar una ES establecida (de acuerdo con los criterios preliminares del ACR) que otros pacientes con fR. EUSTAR, el grupo de investigación de la esclerodermia de EULAR (European League Against Rheumatism), ha llevado a cabo un estudio multicéntrico en 3 rondas usando el método Delphi, en el que participaron 110 expertos en el campo de la ES para la identificación de potenciales predictores de enfermedad que ayuden al reumatólogo a realizar un diagnóstico muy precoz de la ES (VEDOSS, *very early diagnosis of systemic sclerosis*). La presencia de fR, la tumefacción edematosa de los dedos que puede llevar asociada la fase inicial de una esclerodactilia y la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA), son los 3 signos de alarma *("red flags")* que deberían alertar al médico de que se encuentra ante una ES en fase muy inicial y de la necesidad de derivar al paciente a un especialista. Se consideró que para confirmar el diagnóstico de una ES muy precoz era necesario tener un patrón de capilaroscopia característico de ES y la presencia de anticuerpos específicos (AAC o anticuerpos antitopoisomerasa I). Al compararlos con los criterios de clasificación anteriores, los criterios VEDOSS proponen la tumefacción edematosa de los dedos como un signo de alarma adicional para el diagnóstico de la ES en fase muy precoz, lo que permitiría realizar un cribado de la afección sistémica en fase presintomática. Los pacientes que cumplen estos criterios han sido el objetivo del programa VEDOSS, diseñado recientemente para diagnosticar la ES en fases muy iniciales y

potencialmente reversibles, y evaluar si esto puede cambiar la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Los resultados preliminares del estudio VEDOSS confirman la relevancia de los signos de alarma establecidos por EUSTAR, además destacan la importancia de la tumefacción edematosa de los dedos en la identificación de pacientes con una predisposición a desarrollar ES muy precoz. La tumefacción edematosa de los dedos también se incluyó entre los criterios de clasificación de ES, revisados recientemente, propuestos por una iniciativa de colaboración conjunta internacional que cuenta con el apoyo del ACR y EULAR y que incluye otros signos patognomónicos como las telangiectasias y las úlceras digitales en pulpejos. En el caso de que un paciente cumpla los criterios VEDOSS será obligatorio llevar a cabo más pruebas para evaluar la afectación de los órganos internos. En concreto se recomienda la realización de una manometría esofágica, una ecocardiografía en modo B y unas pruebas funcionales respiratorias para detectar alteraciones presintomáticas de los órganos internos en pacientes con ES. Valentini et al, en un estudio con 115 pacientes con fR secundario divididos en 3 grupos (ES probable, ES en fase inicial y EITC) encontraron, en una elevada proporción de pacientes, afectación de los órganos internos relacionada con ES, incluyendo afectación cardíaca precoz (p. ej., inversión del cociente E'/A' en el Doppler de la válvula mitral), afectación pulmonar precoz, tanto intersticial como vascular (capacidad de difusión pulmonar del CO < 80% del valor predictivo) y afectación esofágica precoz (presión del esfínter esofágico inferior < 15 mmHg). Se ha confirmado recientemente la presencia de afectación esofágica y anorrectal desde las fases más iniciales de la ES.

"LA VENTANA DE OPORTUNIDAD"

La importancia de un diagnóstico precoz de la ES está respaldada por estudios del grupo EUSTAR, que informan de que el período que transcurre entre el inicio del fR y el primer signo o síntoma diferente al fR en la ES es de 4,8 años de media en la EScl y de 1,9 años en la EScd. Este hecho pone de manifiesto que el diagnóstico, basado hasta el momento principalmente en la afectación cutánea, se retrasa, con importantes consecuencias en la instauración de un tratamiento precoz, que condiciona la evolución y pronóstico de la enfermedad. Este intervalo de tiempo entre el inicio de los signos y síntomas y el diagnóstico definitivo de la enfermedad, principalmente basado en la fibrosis cutánea o de los órganos internos, debería verse como una ventana de oportunidad para los pacientes con ES, mediante la cual, el reumatólogo pueda establecer un tratamiento dirigido eficaz y selectivo, capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

El engrosamiento de la piel es la principal característica patognomónica de la ES, pero es necesario distinguirla de otras enfermedades fibróticas e inflamatorias (cuadro 31.1), que se pueden presentar clínicamente de manera similar, pero que requieren una estrategia de tratamiento diferente. Por ejemplo, en los pacientes con ES la afectación cutánea normalmente es simétrica, está asociada al fR, a alteraciones típicas en la capilaroscopia periungueal y a la presencia de ANA. De modo que, en los casos en los que no estén presentes estos 3 últimos signos, es necesario buscar otras causas. Las enfermedades que pueden imitar los signos de la esclerodermia son la esclerodermia localizada (morfea), el escleredema, el escleromixedema (también conocido como mucinosis papulosa o liquen mixedematoso) y la fascitis eosinofílica. Sin embargo, el patrón y las características de la afectación cutánea, una anamnesis detallada que ponga de manifiesto enfermedades subyacentes, el antecedente de exposición a sustancias químicas, la realización de una biopsia cutánea (en busca de infiltración eosinofílica, un aumento en la mucina o depósitos de amiloide), la presencia de autoanticuerpos específicos de la ES o de paraproteínas en sangre, resultan útiles a la hora de realizar una aproximación diagnóstica en un paciente que presenta engrosamiento cutáneo.

CUADRO 31.1
DIFERENTES ENFERMEDADES QUE PUEDEN SIMULAR ESCLERODERMIA

- Esclerodermia localizada (morfea) (circunscrita, lineal, generalizada, panesclerótica, formas mixtas)
- Escleredema
- Escleromixedema
- Fascitis eosinofílica
- Dermopatía fibrosante nefrogénica
- Genodermatosis esclerodermiforme (p. ej., progeria, síndrome de Werner)
- Acrodermatitis crónica atrófica
- Escleredema del adulto o de Buschke
- Escleredema asociada a la diabetes
- Quiroartropatía diabética
- Porfiria cutánea tardía
- Enfermedad injerto contra huésped
- Lesiones similares a la esclerodermia en neoplasia maligna

CONCLUSIÓN

Conseguir un diagnóstico precoz es hoy en día el reto más importante en la lucha frente a la ES. Los numerosos avances realizados en los últimos años, tanto en relación con el conocimiento de los mecanismos patogénicos como con el desarrollo de nuevos criterios de clasificación, han conseguido que el abordaje actual del paciente sea más adecuado a sus necesidades clínicas. La identificación de predictores de evolución de enfermedad y el hecho de poder establecer un tratamiento dirigido eficaz y selectivo a través de la "ventana de oportunidad terapéutica" permitirán que se lleve a cabo una auténtica revolución en el manejo de los pacientes con ES con beneficios reales, tanto desde el punto de vista del pronóstico como de la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011; 70: 476-81.

LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15: 202.

Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Guiducci S. Very early versus early disease: the evolving definition of the many faces of Systemic Sclerosis. Ann Rheum Dis 2013; 72: 319-21.

Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirják L, et al; and the EUSTAR co-workers. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2013 Aug 12; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203716. [Epub ahead of print].

Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-90.

Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative Initiative. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1747-55.

Página deliberadamente en blanco

32

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN VISCERAL EN LA ESCLERODERMIA

P.E. CARREIRA DELGADO

CONTENIDO

DIAGNÓSTICO DE LAS MANIFESTACIONES VISCERALES EN LA ESCLERODERMIA: MÉTODOS DE CRIBADO

La esclerosis sistémica o esclerodermia (ES) es una enfermedad con las siguientes características:

- *Multisistémica.* Afecta a diferentes órganos y sistemas del organismo.
- *Compleja.* Las manifestaciones de cada órgano pueden ser el resultado de una afectación activa, o tratarse de una alteración cicatricial e irreversible de una afectación previa, pero inactiva en el momento de la evaluación.
- *Dinámica.* Es decir, evoluciona a lo largo del tiempo. Un órgano puede presentar una alteración incipiente en el momento de la evaluación, pero que es susceptible de agravarse a lo largo de la evolución.
- *Heterogénea.* Aunque hay fenotipos de enfermedad diferenciados, cada paciente presenta una combinación única de manifestaciones que definen exactamente el tipo de enfermedad que presenta.

Por ello es esencial que, cuando a un paciente se le diagnostique ES, se evalúe la posibilidad de una afectación visceral. Los órganos principalmente afectados son: tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón. En el pulmón hay 2 alteraciones diferentes, la afectación intersticial pulmonar o fibrosis pulmonar (FP), y la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Aunque la fisiopatología de estas manifestaciones no está clara, en todas ellas hay una combinación de alteraciones vasculares y fibróticas. En algunas, la alteración es principalmente fibrótica, como en el caso de la FP, y en otras, principalmente vascular, como la HAP o la crisis renal esclerodérmica (CRE). Tanto la afectación cardíaca como la del tubo digestivo pueden tener un componente mixto, con alteraciones vasculares y fibrosis. Los métodos de cribado para la evaluación inicial de la ES se describen en el cuadro 32.1.

CUADRO 32.1

MÉTODOS RECOMENDADOS PARA EL CRIBADO INICIAL DE AFECTACIÓN VISCERAL EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR
- Radiografía simple de tórax
- TC torácica de alta resolución
- Pruebas de función respiratoria con difusión de CO

AFECTACIÓN CARDÍACA (MIOCÁRDICA)
- ECG, con tira de ritmo
- Holter en pacientes con alteraciones del ritmo
- Ecocardiograma

HIPERTENSIÓN PULMONAR
- Ecocardiograma con Doppler
- Pruebas de función respiratoria con difusión de CO

AFECTACIÓN RENAL
- Toma periódica de la presión arterial
- Análisis de sangre y orina, para detectar elevación de creatinina, presencia de proteinuria, trombopenia o datos de hemólisis

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL
- Estudio esofágico con bario
- Manometría esofágica

ECG: electrocardiograma; TC: tomografía computarizada.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN INTERSTICIAL PULMONAR

La FP aparece hasta en un 40% de los pacientes. Clínicamente se caracteriza por disnea progresiva, en general acompañada de tos, con limitación funcional progresiva. Al inicio puede no producir ningún síntoma. Aunque es más frecuente en la ES con afectación difusa, puede aparecer también en pacientes con enfermedad limitada o incluso sin afectación cutánea. Ni la extensión ni la gravedad de la afectación dérmica se correlacionan con la presencia o gravedad de la FP. Los anticuerpos más frecuentemente asociados son los anti-Scl70, y es excepcional en pacientes con anticuerpos anticentrómero (ACA). También puede aparecer en pacientes con anticuerpos anti-ARN polimerasa III, U1-RNP, U3-RNP, Th-To y Pm/Scl.

Para su diagnóstico deben realizarse:

- ***Radiografía simple de tórax.*** Aunque raramente nos va a ayudar al diagnóstico de una posible FP, siempre es conveniente para descartar otras posibles lesiones pulmonares (cicatrices, atelectasias, pérdida de volumen, etc.).
- ***Tomografía computarizada torácica de alta resolución (TACAR) o corte fino (1-3 mm).*** Considerado el patrón oro por la mayoría de los expertos. El patrón radiológico más frecuente es el de neumonía intersticial no específica (NINE), con áreas más o menos extensas de opacificación en vidrio deslustrado, en general localizadas en campos inferiores. En algunos pacientes, también se observan áreas de afectación fibroquística (pulmón en panal), características de la neumonía intersticial usual (NIU), más prevalente en la FP idiopática. Aunque se ha considerado durante años que la presencia de vidrio deslustrado correspondía a áreas de inflamación pulmonar, estudios histológicos han demostrado que estas zonas traducen la presencia de fibrosis fina. A pesar de ello se considera que el vidrio deslustrado identifica lesiones pulmonares potencialmente reversibles con tratamiento.
- ***Lavado broncoalveolar (LBA).*** Durante años, algunos grupos lo han utilizado como el método diagnóstico más sensible para detectar alveolitis. La presencia en el LBA de más de un 4% de neutrófilos, o un 2% de eosinófilos, se considera característica de alveolitis activa. Sin embargo, la evaluación citológica del LBA requiere entrenamiento específico y no está disponible en muchos centros. Además, estudios recientes han demostrado que la TACAR es más sensible que el LBA para detectar alveolitis activa (lesiones potencialmente reversibles)
- ***Biopsia pulmonar.*** La mayoría de expertos no la considera necesaria en pacientes con un cuadro clínico claro de ES. La alteración histológica más frecuente es la de NINE, aunque algunos pacientes presentan histología característica de NIU. Otros tipos de afectación intersticial pulmonar son excepcionales en la esclerodermia.
- ***Pruebas de función respiratoria con difusión de CO (DLCO).*** Pueden ser normales al inicio, pero habitualmente muestran un patrón restrictivo, con disminución de la capacidad vital forzada (CVF). También puede observarse, sobre todo en fases precoces, disminución aislada de la DLCO. Algunos pacientes presentan alteración funcional respiratoria en ausencia de disnea. En fases avanzadas, la disminución de la CVF se correlaciona con el grado de disnea y de FP. El deterioro de la función pulmonar ocurre con más frecuencia durantes los primeros 4-5 años de la enfermedad, pero en algunos pacientes el deterioro puede continuar progresando después. La primera medición en el momento del diagnóstico nos servirá para ver la evolución del paciente y la respuesta a los tratamientos, por lo

que es imprescindible realizar pruebas de función respiratoria de forma seriada.

- ***Test de la marcha durante 6 min.*** La desaturación de oxígeno con el ejercicio es el marcador más sensible de afectación pulmonar. En pacientes con ES, a veces es difícil realizarlo debido al fenómeno de Raynaud. Suele utilizarse en pacientes con FP o HAP para evaluar respuesta al tratamiento.

En cuanto al tratamiento, la ciclofosfamida es el único fármaco que ha demostrado eficacia en la FP en la ES. El Scleroderma Lung Study (SLS), realizado en 168 pacientes con ES de menos de 7 años de evolución y FP, observó menor deterioro de la función pulmonar en los pacientes tratados con ciclofosfamida oral (50-150 mg/día) durante 1 año, que en los tratados con placebo. Aunque el estudio se realizó con ciclofosfamida oral, se ha sugerido la utilización de ciclofosfamida intravenosa mensual, con efectos adversos menores. En el SLS, los pacientes recibieron 1 año de tratamiento, pero fueron evaluados durante 1 año más. El estudio demostró que la mejoría se mantenía durante 6 meses tras la suspensión de la ciclofosfamida, pero los pacientes volvían a empeorar, lo que sugiere que es necesario un tratamiento de mantenimiento. Como mantenimiento se han utilizado azatioprina y micofenolato mofetil. Para los pacientes que no responden a ciclofosfamida, o en los que este fármaco está contraindicado, también puede utilizarse micofenolato mofetil o azatioprina. Otros fármacos utilizados en la ES, como el metotrexato, no se han probado en la FP. El transplante autólogo de médula ósea también se ha utilizado en pacientes con ES y FP, aunque esta técnica debe realizarse en centros especializados, y no está exenta de riesgos. Algunos estudios abiertos con rituximab muestran una tendencia a la mejoría de la función pulmonar en pacientes con ES. El antagonista dual de la endotelina, bosentán, no ha demostrado eficacia ni en FP idiopática ni asociada a ES. El imatinib, un inhibidor de las tirosincinasas, ha sido eficaz en modelos animales, pero no ha demostrado eficacia en humanos, y tiene numerosos efectos adversos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN MIOCÁRDICA

La afectación miocárdica ocurre en alrededor de un 15% de los pacientes. Al inicio se manifiesta clínicamente como arritmia, secundaria a fibrosis miocárdica. Cuando la lesión avanza produce una micoardiopatía difusa, que con frecuencia afecta a ambos ventrículos. Se ha descrito asociación con la miopatía inflamatoria, por lo que debe sospecharse en pacientes con esta complicación. Aparece en pacientes con enfermedad difusa de corta evolución, es más frecuente en varones y suele acompañarse de FP. Los anticuerpos más frecuentes son los anti-Scl70. Para su diagnóstico deben utilizarse:

- ***Electrocardiograma (ECG) con tira de ritmo.*** Las manifestaciones más precoces de fibrosis miocárdica son las alteraciones del ritmo y los bloqueos fasciculares. Una arritmia o bloqueo de reciente aparición o un cambio de eje cardíaco en un paciente con ES precoz pueden ser el primer signo de afectación miocárdica.
- ***Holter.*** No es imprescindible hacerlo en todos los pacientes, pero debe hacerse si hay alteraciones del ritmo en el ECG o si aparecen episodios de taquicardia.
- ***Ecocardiograma.*** Ayuda a detectar alteraciones morfológicas o funcionales de las cámaras cardíacas. Conviene recordar que la afectación miocárdica en la ES frecuentemente compromete tanto al ventrículo derecho como al izquierdo. Las enfermedades miocárdicas más frecuentes en la población general, como la hipertensión arterial o la enfermedad coronaria, raramente afectan al ventrículo derecho
- ***Resonancia magnética cardíaca.*** Sin duda es la prueba más sensible para detectar inflamación o fibrosis miocárdica. Sin embargo es de acceso limitado, por lo que se reserva para los pacientes con alto índice de sospecha de afectación miocárdica.

El tratamiento de la afectación miocárdica cuenta con 2 vertientes: la primera es el tratamiento sintomático, puramente cardiológico, que se debe indicar por un cardiólogo experto, especialista en arritmias; la segunda vertiente es el tratamiento de la enfermedad de base. Aunque no hay estudios que analicen la eficacia de ningún tratamiento en la miocardiopatía, la mayoría de expertos utiliza inmunosupresores, como en la afectación intersticial pulmonar. Se trata de una manifestación grave, que puede ocasionar lesiones irreversibles, por lo que el tratamiento debe instaurarse cuanto antes.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HP) puede aparecer en cualquier paciente con ES. Puede ser primaria, como en el caso de la HAP, o secundaria a afectación del ventrículo izquierdo, a FP avanzada, o más raramente a enfermedad tromboembólica asociada a anticuerpos antifosfolípidos.

La forma de HP más frecuente en la ES, al igual que en la población general, es la secundaria a afectación cardíaca izquierda. La HAP, que afecta al árbol vascular pulmonar, aparece en un 10% de los pacientes con ES, en general en pacientes con enfermedad limitada de larga evolución y ACA. También puede aparecer en pacientes con anti-ThTo y, en fases precoces, asociada a anti-U1RNP. Para detectar precozmente la HP en la ES debe realizarse:

- ***Ecocardiograma con Doppler.*** Es la prueba de cribado más ampliamente utilizada por todos los expertos en ES. Es importante reseñar que el ecocardiograma no es capaz de diferenciar entre los diferentes tipos de HP que pueden aparecer en la ES y, por lo tanto, nunca puede utilizarse como diagnóstico de certeza para iniciar el tratamiento.
- ***Cateterismo cardíaco derecho.*** Es la prueba definitiva para el diagnóstico de HP y, además, permite aclarar su origen. Además de la presión media en la arteria pulmonar y de las resistencias vasculares periféricas, nos proporciona datos sobre la presión capilar pulmonar, siempre elevada en la cardiopatía izquierda. El cateterismo es imprescindible para iniciar un tratamiento, ya que no todas las HP pueden tratarse de la misma forma. En la HAP asociada a ES no se realiza el test vasodilatador agudo, ya que raramente es positivo, y cuando lo es, el tratamiento con bloqueadores del calcio no es eficaz.
- ***Pruebas de función respiratoria.*** La disminución de la DLCO es el marcador más sensible para HP en ES. La disminución aislada de la DLCO con FVC conservada, especialmente si la razón FVC/DLCO es mayor de 1,8, ha demostrado predecir el desarrollo de HP.
- ***Test de la marcha durante 6 min.*** Es la prueba de desenlace que se ha utilizado y sigue utilizándose en los ensayos clínicos dirigidos a la HAP, aunque como ya se ha dicho, en la ES no es demasiado fiable.

Los tratamientos vasodilatadores específicos aprobados para la HAP asociada a ES son los mismos que se utilizan para la HAP primaria: prostanoides (prostaciclina intravenosa o subcutánea), inhibidores de la endotelina (bosentán, ambrisentán, macitentán) e inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo, tadalafilo). La utilización de estos vasodilatadores en los otros tipos de HP puede conllevar riesgos, especialmente en el caso de FP, ya que pueden ocasionar desaturación rápida de oxígeno y muerte súbita. Por la dificultad que conlleva el tratamiento de estos pacientes, tanto el diagnóstico definitivo, mediante cateterismo cardíaco derecho, como el tratamiento de la HAP, deben realizarse en unidades de referencia especializadas. En cuanto al tratamiento de la enfermedad, según los escasos estudios realizados en un número muy limitado de pacientes, el tratamiento con corticoides o inmunosupresores a corto plazo no ha demostrado eficacia. Sin embargo se desconoce si podría tener algún efecto a largo plazo asociado al tratamiento vasodilatador específico.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN RENAL

La CRE ocurre en alrededor de un 15% de los pacientes. Suele aparecer en fases precoces de la enfermedad, durante los primeros 3-4 años de evolución. Afecta principalmente a pacientes con enfermedad difusa, rápidamente progresiva, en muchos casos con roces de fricción articulares. Los anticuerpos más frecuentemente asociados son los anti-ARN polimerasa III, aunque también puede aparecer en los anti-Scl70. Más raramente puede aparecer asociada a anti-ThTo y anti-U1RNP. Tanto la prednisona, a dosis mayores de 10 mg/día, como la ciclosporina pueden favorecer el desarrollo de CRE. Clínicamente se presenta como una hipertensión arterial maligna de rápida instauración, acompañada de proteinuria e insuficiencia renal rápidamente progresiva, anemia hemolítica microangiopática y trombopenia de consumo. También puede presentar afectación neurológica e insuficiencia cardíaca izquierda. En ocasiones, especialmente si el paciente recibe tratamiento profiláctico con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), la crisis renal puede ser normotensiva, lo que puede retrasar su diagnóstico. Es imprescindible su detección temprana, ya que tiene una elevada morbimortalidad si no se trata precozmente. El diagnóstico de la CRE es clínico (cuadro 32.2). Los métodos para detectarla son sencillos:

- ***Toma periódica de la presión arterial (PA).*** Todos los pacientes con enfermedad cutánea difusa, rápidamente progresiva, de menos de 3 años de evolución, deben tomarse la PA al menos una vez a la semana, aunque estén asintomáticos.
- ***Análisis de sangre y orina.*** Al menos cada 3 meses, para detectar elevación de creatinina, presencia de proteinuria, trombopenia o datos de hemólisis.
- ***Biopsia renal.*** No se considera imprescindible para el diagnóstico, que se hace habitualmente con datos clínicos. La biopsia muestra esclerosis glomerular, engrosamiento de las paredes capilares, trombosis vascular, necrosis fibrinoide o las típicas lesiones vasculares en capas de cebolla. También se ha descrito sobreexpresión de endotelina 1 en los glomérulos y las paredes arteriolares, lo que sugiere la participación de esta molécula en el desarrollo de CRE.

CUADRO 32.2
CRITERIOS PROPUESTOS PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

CRISIS RENAL HIPERTENSIVA
Aumento de la presión arterial confirmada por uno de los siguientes:

- PAS > 140 mmHg o
- PAD > 90 mmHg o
- Aumento en la PAS > 30 mmHg comparada con la basal o
- Aumento en la PAD > 30 mmHg comparada con la basal

Y al menos uno de los siguientes hallazgos:

- Aumento de la creatinina sérica > 50% sobre la basal o creatinina sérica > 120% del límite normal del laboratorio
- Proteinuria > 2+ confirmada por una relación proteína/creatinina en orina > límite normal
- Hematuria > 2+ o > 10 hematíes por campo (excluir menstruación)
- Trombopenia ≤ 100.000/µl
- Hemólisis confirmada por extensión de sangre periférica o aumento de reticulocitos
- Encefalopatía hipertensiva

CRISIS RENAL NORMOTENSIVA
Aumento de la creatinina sérica > 50% sobre la basal o creatinina sérica > 120% del límite normal del laboratorio y, al menos, uno de los siguientes hallazgos:

- Proteinuria > 2+ confirmada por una relación proteína/creatinina en orina > del límite normal
- Hematuria >2+ o > 10 hematíes por campo (excluir menstruación)
- Trombopenia ≤ 100.000/µl
- Hemólisis confirmada por extensión de sangre periférica o aumento de reticulocitos
- Encefalopatía hipertensiva

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

El tratamiento de la CRE debe instaurarse rápidamente, con dosis progresivas de IECA, para controlar adecuadamente la PA. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son teóricamente útiles, pero la experiencia con ellos es mucho más limitada. Si la PA no se controla se pueden añadir otros antihipertensivos, como bloqueadores del calcio, nitratos u otros vasodilatadores. Si aparece insuficiencia renal es necesaria la diálisis, que puede ser temporal. Hasta el 50% de los pacientes con CRE que requieren diálisis pueden abandonarla incluso hasta 2 años después del inicio. Los inhibidores de la endotelina, como el bosentán, se han utilizado con éxito en algunos pacientes. Ni la plasmaféresis ni los inmunosupresores han demostrado eficacia a corto plazo en esta complicación. Sus efectos a largo plazo son desconocidos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

El tubo digestivo es el órgano más frecuentemente afectado en la ES y puede estarlo en toda su longitud. Más de un 90% de los pacientes presenta afectación esofágica y entre el 30 y el 70% tiene afectación del esfínter anal. Menos frecuentemente se afectan el estómago, el intestino delgado y el grueso.

La afectación del esófago se localiza en el tercio inferior del cuerpo esofágico y en el esfínter inferior. Ocasiona disfagia baja a sólidos y reflujo gastroesofágico. Para su diagnóstico podemos utilizar:

- ***Estudio esofágico con bario.*** Puede detectar hipotonía del esfínter esofágico inferior o disminución del peristaltismo en el cuerpo esofágico.
- ***Manometría esofágica.*** Detecta de forma precoz las alteraciones esofágicas. Sin embargo es una prueba no accesible en todos los centros y no es necesaria para el diagnóstico si se observan datos patológicos en el estudio esofágico con bario.

El esfínter anal es la segunda zona más frecuentemente afectada. En muchos pacientes es asintomática, pero puede aparecer incontinencia anal secundaria hasta en un 20% de los pacientes con ES, tanto difusa como limitada. El diagnóstico se realiza mediante manometría anorrectal, técnica no disponible en muchos centros. Fisiopatológicamente parece que la afectación se debe a una atrofia del esfínter anal interno, secundaria a disfunción neurógena, por lo que el tratamiento más eficaz es la neuromodulación sacra, que también puede realizarse por vía transcutánea (TENS).

La afectación gástrica produce enlentecimiento del vaciamiento gástrico, con sensación de plenitud y regurgitaciones. Puede mejorar con procinéticos, como la metoclopramida, domperidona u octreótido subcutáneo. Otra complicación gástrica es la ectasia vascular antral, que aparece en 5-6% de los pacientes. Clínicamente debe sospecharse en caso de anemia y su diagnóstico se realiza mediante gastroscopia. Es más frecuente en pacientes con enfermedad difusa de corta evolución y anti-ARN polimerasa III, y en pacientes con enfermedad limitada de larga evolución y ACA. El tratamiento es local, mediante coagulación con argón o láser.

La afectación del intestino, especialmente al inicio de la enfermedad, puede ocasionar pérdida importante de peso y malabsorción, acompañadas o no de diarrea. El tratamiento de la malnutrición secundaria debe ser multidisciplinar y, generalmente, requiere el apoyo de especialistas en nutrición. La afectación intestinal también puede presentarse con episodios de seudoobstrucción

intestinal, generalmente alternando con despeños diarreicos. En estos casos, siempre hay que sospechar sobrecrecimiento bacteriano. El tratamiento recomendado es un ciclo inicial de antibióticos durante 10-14 días, seguido de ciclos de 10 días al mes durante al menos 4 meses. Pueden intentarse los probióticos una vez suspendidos los antibióticos, pero algunos pacientes requieren tratamiento antibiótico cíclico continuo. Cuando hay seudoobstrucción en ausencia de sobrecrecimiento se utilizan diferentes laxantes, como la magnesia. Los pacientes pueden beneficiarse también de procinéticos, como en la afectación gástrica.

MANEJO PRÁCTICO DE SITUACIONES QUE REQUIEREN UNA ATENCIÓN URGENTE

La CRE es una urgencia médica que requiere tratamiento inmediato con IECA a dosis elevadas. El diagnóstico es clínico, por lo que es esencial sospecharlo siempre en pacientes con ES difusa de corta evolución.

Los pacientes con afectación miocárdica pueden presentar episodios agudos de arritmia grave, que requieren una atención cardiológica inmediata, con estudio electrofisiológico y, si es necesario, ablación o colocación de desfibriladores.

La ectasia vascular antral puede provocar hemorragias digestivas graves, que requieren un tratamiento urgente. El más eficaz ha demostrado ser la electrocoagulación con argón.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in european caucasians and metaanalysis of 5 studies. J Rheumatol 2010; 37: 2290-8.

Guillevin L, Berezne A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study of 91 patients and 427 controls. Rheumatology 2012; 51: 460-7.

Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis and management. Curr Rheumatol Rep 2012; 14: 22-9.

Steen VD. The many faces of scleroderma. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34: 1-15.

Valentini G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. Autoimmunity Rev 2003; 2: 370-6.

Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails. A consensus of systemic sclerosis experts. Semin Arthritis Rheum 2012; 42: 42-55.

Sección 7

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

EDITOR – VÍCTOR M. MARTÍNEZ-TABOADA

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

33

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS: PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

I. ILLA SENDRA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN (tabla 33.1)

Las miopatías inflamatorias (MI) son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas de los músculos. Forman parte de las MI los siguientes subgrupos: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatías por cuerpos de inclusión (MCI), síndromes antisintetasa y miopatía autoinmune necrosante (MAN). Tienen en común que se manifiestan clínicamente por debilidad muscular de curso generalmente subagudo y por la presencia, en la biopsia muscular, de infiltrados inflamatorios, necrosis y/o expresión anómala de antígeno de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) en las fibras musculares (en menor grado en MAN). La etiología de las MI es desconocida y en su patogenia se han implicado mecanismos de autoinmunidad celular y humoral e infecciones virales del músculo esquelético. El diagnóstico preciso se basa, sobre todo, en la biopsia muscular, pero recientemente se han descrito una serie de autoanticuerpos en las DM y en las MAN que pueden tener valor diagnóstico, de asociación a otras patologías o pronóstico. La incidencia de estas miopatías es de aproximadamente 1/100.000 habitantes, lo que las sitúa entre las enfermedades poco prevalentes o raras.

SOSPECHA DIAGNÓSTICA Y SIGNOS DIFERENCIALES ENTRE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Se debe sospechar una MI cuando un paciente, sin antecedentes familiares o personales de enfermedad muscular, presenta de forma subaguda debilidad muscular de predominio proximal, que se manifiesta por dificultad para levantarse de sillas o subir escaleras o por dificultad en levantar los brazos, siendo además frecuente la disfagia. Si en la exploración hay debilidad de los flexores del cuello, el diagnóstico de MI es probable. La exploración debe ir dirigida a buscar los signos que puedan diferenciar cada una de las MI. Así, los cambios cutáneos, que pueden ser muy poco manifiestos, son característicos de DM. En los pacientes con MCI hay debilidad de los músculos flexores de los dedos de las manos. En la PM no se observará ningún rasgo específico. Diferenciar una MI de una miopatía metabólica o una distrofia muscular puede ser complejo y requiere reconocer fenotipos clínicos como la distrofia de Duchenne, la distrofia facioescapulohumeral (FEH) o las distrofias de cinturas tipo 2B, que pueden presentar in-

TABLA 33.1

Características clínicas y pruebas diagnósticas

	DM	PM	MCI	MAN	Distrofia muscular
Debilidad proximal	+++	+++	++	+++	+++
Debilidad distal	–	–	++	–	++
Inicio subagudo	+++	++	+	+++/–	–
Lesiones cutáneas	+++	–	–	–	–
Disfagia	++	+	+++	+	–
CK	++	++	+/-	+++	++/+++
EMG miopático	+++	+++	+++	+++	+++
Autoanticuerpos	MI2	–	–	SRP, HMGCR	–
Riesgo neoplasia	TIF1γ (anti-p155/140)	–	–	–	–
BX	Atrofia perifascicular	Fibras invadidas por linfocitos	Fibras invadidas por linfocitos	Necrosis, regeneración	Necrosis, fibrosis
BX inflamación	+/++ perifascicular	++/+++ endomisial	++/+++ endomisial	+/0	+/++ endomisial
BX MHC-I	+++ perifascicular	+++ difuso	+++ difuso	+/0 parcheado	+/0 en fibras necróticas

anti-SRP: *anti signal recognition particle*; BX: biopsia muscular; DM: dermatomiositis; HMGCR: hidroximetilglutarilcoenzima A reductasa; MAN: miopatía aguda necrosante; MCI: miopatía por cuerpos de inclusión; MHC-I: antígeno de histocompatibilidad de clase I; PM: polimiositis; TIF1γ: *transcription intermediary factor 1 gamma*.

flamación muscular. En general, en el caso de las distrofias, la clínica es de evolución más lenta.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DIAGNÓSTICAS

Los estudios complementarios incluyen, además de una analítica general, con enzimas musculares (CK), los siguientes: *a)* electromiograma (EMG); *b)* biopsia muscular, y *c)* autoanticuerpos específicos.

Electromiograma

El estudio EMG es muy útil para el diagnóstico de miopatías, aunque no precisará de cuál de ellas se trata. El EMG con aguja coaxial muestra un patrón que se denomina miopático (potenciales de amplitud y duración disminuidas, polifásicos) y reclutamiento precoz. Es característica la presencia de actividad espontánea en reposo (fibrilación/ondas positivas). Se ha descrito que los músculos paravertebrales y el psoas pueden ser patológicos cuando otros músculos no lo son.

Biopsia muscular

La biopsia muscular es imprescindible en la mayoría de los casos. Se deben realizar técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas, para lo cual, una parte de la muestra debe estar congelada, no en parafina. La biopsia se debe hacer de un músculo clínicamente débil, que recientemente no haya sido objeto de estudio EMG con aguja. La resonancia magnética muscular, sobre todo las secuencias STIR, puede ayudar a definir el músculo a biopsiar en casos en los que haya dudas. La lectura de la biopsia muscular asegura no solo el diagnóstico de MI sino que, además, descarta otros procesos como los neurógenos, las distrofias musculares o la patología metabólica.

Hallazgos característicos

En la DM se objetivará un rasgo histológico patognomónico: la atrofia perifascicular. Es la clave para el diagnóstico, incluso en ausencia de infiltrados inflamatorios. En la PM y en la MCI es característica la presencia de infiltrados inflamatorios que invaden fibras musculares normales, no necróticas (fig. 33.1). La inflamación está formada por células CD8+ y macrófagos activados. En la MCI se pueden observar, además, vacuolas "ribeteadas", inclusiones que contienen amiloide, fibras rojas-rotas, fibras negativas para citocromooxidasa y grupos de fibras pequeñas, anguladas o redondeadas. Se recomienda realizar siempre una tinción para MHC-I, porque en las 3 MI hay un aumento patológico de su expresión, tanto en

áreas con inflamación como en áreas sin otros cambios patológicos. Precisamente, este hallazgo es clave para diferenciar una MI de una miopatia tipo distrofia muscular, donde a veces puede observarse inflamación. Por último, en la biopsia muscular de los pacientes con MAN se observan simultáneamente fibras musculares necróticas y regenerantes. La inflamación es escasa o nula y formada por macrófagos. A diferencia del resto de MI, la expresión anómala de MHC-I en la membrana de las fibras musculares puede tener un patrón parcheado, no homogéneo o incluso no estar incrementada (fig. 33.2).

Autoanticuerpos asociados a miositis

Los anticuerpos asociados a miositis se dirigen mayoritariamente frente a componentes citoplasmáticos y nucleares (tARN, etc.). Su función está relacionada con la síntesis y procesos postraslacionales de proteínas, la traslocación y la transcripción de genes. Se asocian a fenotipos clínicos específicos y pueden tener valor pronóstico.

Anticuerpos antisintetasa

El más frecuente es el anti-Jo1 (histidil-tARN sintetasa), que está presente en un 20% de pacientes con MI. Hay 7 anticuerpos antisintetasa más: PL-7, PL12, EJ, OJ, KS, Ha y Zo. Estos autoanticuerpos definen el síndrome antisintetasa, que se caracteriza por miositis, patología pulmonar intersticial, artritis no erosiva, fiebre y manos de mecánico. En niños es infrecuente, pero si ocurre es igual al de los adultos.

Anticuerpos anti-SRP (anti signal recognition particle)

Se consideran específicos de miositis, ya que los pacientes no presentan alteraciones cutáneas ni otras patologías del tejido conectivo. Se asocian, alrededor del 20%, con la MAN rápidamente progresiva, con disfagia y CK muy elevadas. Se han descrito algunos casos asociados a cardiopatía. Los anticuerpos anti-SRP pueden ayudar al diagnóstico diferencial con una distrofia muscular, en la que estos anticuerpos son negativos.

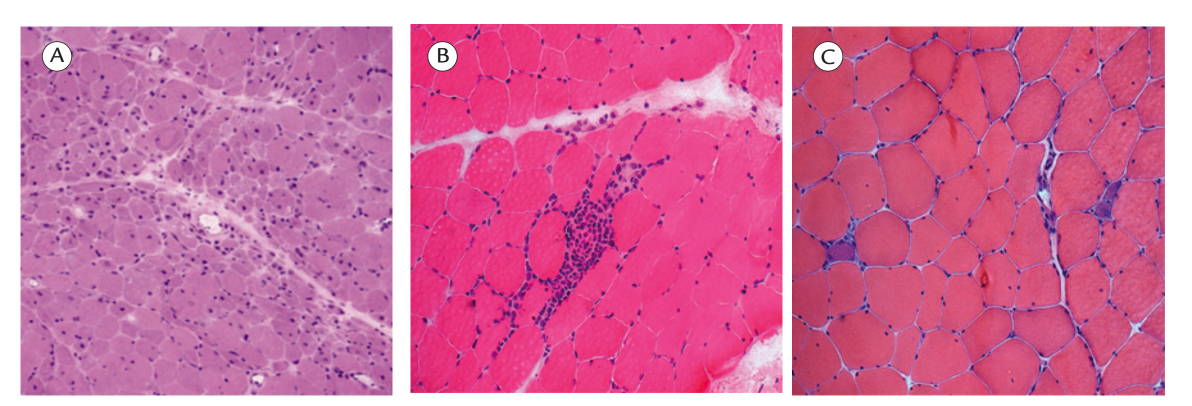


FIGURA 33.1 ■ **Cortes transversales de músculo congelado y tinción de H&E.** A) Atrofia perifascicular en paciente con dermatomiositis. B) Infiltrado inflamatorio endomisial en paciente con polimiositis. C) Fibras necróticas en paciente con miopatía aguda necrosante.

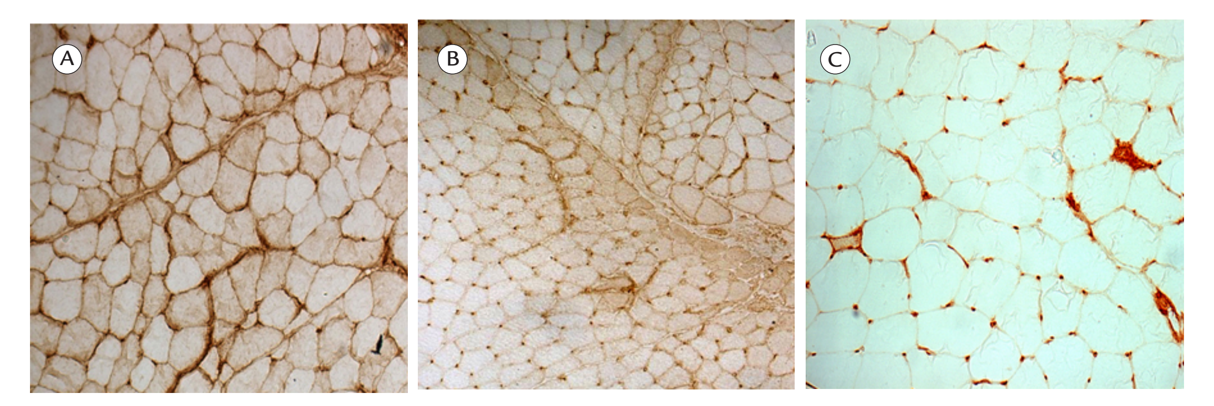


FIGURA 33.2 ■ **Patrón de expresión patológico de antígeno de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) en las fibras musculares.** A) Incremento difuso en paciente con polimiositis. B) Refuerzo perifascicular en paciente con dermatomiositis. C) Expresión anómala en las fibras necróticas en paciente con miopatía aguda necrosante.

Anticuerpos anti-Mi2

Se detectan en pacientes con DM. Los pacientes Mi2+ tienen mejor pronóstico, buena respuesta al tratamiento y menor asociación a cáncer.

Anticuerpos anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5)

Antes, los anticuerpos anti-MDA5 se denominaban anti-CADM-140. Se asocian a riesgo de patología pulmonar intersticial y de lesiones cutáneas graves, con ulceraciones, dolor y/o artritis. La MI puede ser muy leve. Se ha propuesto el nombre de "síndrome dermatopulmonar" para los pacientes MDA5+.

Anticuerpos anti-TIF1γ (anti-p155/140)

Se describieron en pacientes con DM juvenil y también se observan en un 15-20% de adultos con DM. Se asocian a una afectación cutánea grave y un mayor riesgo de cáncer.

Hidroximetilglutarilcoenzima A reductasa

Los anticuerpos frente a la hidroximetilglutarilcoenzima A reductasa (HMGCR) son positivos en pacientes con MAN. Se asocian al desarrollo de MAN en pacientes en tratamiento con estatinas y se postula que distinguen la MAN inmunomediada de la miopatía tóxica por estatinas.

SUBTIPOS CLÍNICOS

Dermatomiositis

En la DM, la debilidad muscular afecta predominantemente las cinturas escapular y pelviana. La disfagia es frecuente y la presentan hasta un 30-40% de los pacientes y el rasgo clínico característico es el exantema cutáneo, que puede preceder a la debilidad muscular. Las calcificaciones subcutáneas ocurren hasta en el 50% de los casos en las formas graves infantiles. Puede haber participación de otros tejidos como las articulaciones, el tracto gastrointestinal, la enfermedad intersticial pulmonar y las alteraciones de la conducción cardíaca así como la miocardiopatía. Las enzimas musculares están muy elevadas. El EMG es patológico y en la biopsia muscular se observará atrofia perifascicular. La presencia de autoanticuerpos anti-Mi2 define un mejor pronóstico mientras que los anti-TIF1γ se asocian con mayor frecuencia a cáncer.

Inmunopatogenia de la dermatomiositis

La respuesta inmunológica detectada en la DM se considera mediada por inmunidad humoral. La diana de la respuesta autoinmune no se conoce, pero se ha señalado que podría ser el endotelio de los capilares situados en el endomisio de los músculos. La respuesta frente a este/os antígeno/s desencadenaría la activación de la cascada de complemento, que acabaría en el depósito del complejo de ataque de membrana sobre las células endoteliales y su progresiva destrucción. La inflamación perivascular, la isquemia y la destrucción de las fibras musculares serían una consecuencia de la isquemia, sobre todo en el área perifascicular. Además hay un incremento de la producción local de citocinas y quemocinas, entre ellas diversas moléculas de adhesión que facilitan el paso hacia el interior de los fascículos musculares de células inflamatorias, especialmente linfocitos TCD4 y linfocitos B y macrófagos. Recientemente se ha observado una participación de la inmunidad innata en DM, lo que podría conducir a cambios en el paradigma terapéutico en un futuro cercano.

Polimiositis

La definición clínica de PM es de exclusión. Los pacientes tienen debilidad muscular proximal e infiltrados inflamatorios en la biopsia muscular, pero no tienen lesiones cutáneas, debilidad de los músculos oculares o faciales, historia familiar de una enfermedad neuromuscular, endocrinopatías, historia de exposición a fármacos o productos miotóxicos y en la biopsia muscular no hay atrofia perifascicular ni cuerpos de inclusión. La PM es la miopatía inflamatoria que con mayor frecuencia se asocia a enfermedades de tejido conectivo. Las enzimas musculares están elevadas y en la biopsia se observan fibras normales invadidas por linfocitos CD8+. Se debe diferenciar de una MCI y de distrofia muscular

Inmunopatogenia de la polimiositis

En la PM, la hipótesis predominante apunta a que la respuesta inmune es predominantemente una respuesta de la inmunidad celular. Los linfocitos CD8+ invadirían y destruirían fibras musculares no necróticas. Las fibras musculares sanas no expresan MHC-I en condiciones normales, pero en las biopsias de pacientes con PM se observa que las fibras expresan MHC-I de forma difusa. A diferencia de las distrofias musculares, donde únicamente las fibras musculares patológicas expresan MHC-I, en la PM y en la MCI, este marcador se expresa por fibras de aspecto normal. Precisamente, estas fibras serían las que presentarían antígenos a los linfocitos CD8+ a través de las moléculas MHC-I. Se sabe que la simple expresión anómala de MHC-I en el músculo, en un modelo animal, es capaz de producir una MI. Sin embargo, no se conoce ningún posible antígeno ni tampoco por qué hay sobreexpresión de MHC-I en las fibras musculares.

Miopatía con cuerpos de inclusión

La MCI tiene algunas características diferenciales. En primer lugar afecta más a varones que mujeres y la edad de inicio es avanzada, en general, después de los 50 años. Los pacientes tienen debilidad proximal y distal en las extremidades inferiores y es muy característica la presencia de debilidad en los músculos flexores de los dedos de las manos y de las muñecas. La debilidad y la atrofia musculares pueden ser asimétricas. Evolucionan de manera lenta y progresiva. La presencia de disfagia clínicamente relevante es muy frecuente, superior al 60% de enfermos. Los valores de CK son poco elevados o incluso normales. El diagnóstico se debe sospechar en los pacientes diagnosticados previamente de PM, que son resistentes al tratamiento inmunosupresor. La MCI puede simular una esclerosis lateral amiotrófica. La biopsia tiene unos rasos característicos descritos en el apartado de biopsia.

Inmunopatogenia de la miopatía con cuerpos de inclusión

La MCI se considera inmunomediada y neurodegenerativa. La patogenia inmune en la MCI se basa en la presencia de infiltrados de linfocitos CD8+ y en la de nódulos de células plasmáticas CD138 activas que producen y secretan inmunoglobulinas en el interior del músculo. Pero la existencia de vacuolas ribeteadas que contienen material de degeneración mionuclear y el depósito de material amiloide en el citoplasma de las fibras musculares apoya que, además, hay un proceso degenerativo de la enfermedad. La detección de depósitos de la proteína TDP-43 en el citoplasma es altamente específico de la MCI y su presencia en la biopsia muscular apoya el diagnóstico de la enfermedad.

Miopatía necrosante aguda

La miopatía necrosante aguda se presenta normalmente en forma de debilidad muscular aguda, pero es importante saber que se describen, cada vez más, formas lentamente progresivas y, en este caso, se deben diferenciar de una distrofia muscular de cinturas. Entre un 40 y un 60% tiene disfagia y patología pulmonar. Los valores de CK son más elevados que en los pacientes con otros tipos de MI y suelen oscilar entre 6.000-15.000 UI/l. Las miopatias necrosantes pueden ser autoinmunes o secundarias a fármacos o agentes tóxicos. Los pacientes pueden tener autoanticuerpos anti-SRP y también frente a HMGCR, sobre todo los tratados con estatinas. La presencia de estos autoanticuerpos permite sugerir que la necrosis muscular es autoinmune.

Inmunopatogenia de la miopatía necrosante aguda

No se conoce la fisiopatología de esta miopatía de forma completa. La hipótesis de la patogenia autoinmune se basa, en parte, en la buena respuesta a fármacos inmunosupresores de algunos pacientes. Sin embargo, la expresión de antígenos de histocompatiblidad de clase I no es frecuente y tampoco lo es la existencia de infiltrados de linfocitos T. En cambio, la demostración de depósito de complemento en la pared de los vasos y la presencia de macrófagos sugieren un origen de la respuesta de tipo humoral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON DISTROFIAS MUSCULARES

Las biopsias musculares de pacientes con debilidad muscular debida a alteraciones genéticas, como las distrofias musculares, pueden presentar infiltrados inflamatorios a veces muy abundantes y de distintos tipos (células B, linfocitos TCD4, macrófagos, etc.). Entre estas distrofias con inflamación, las más relevantes son la distrofia de Duchenne, la distrofia FEH y la distrofia de cinturas tipo 2 B o disferlinopatía. Esta última no tiene características clínicas especiales y tiene una herencia recesiva, por lo que no es infrecuente que los pacientes se diagnostiquen de forma errónea como PM y posteriormente de PM resistentes al tratamiento. En estos casos, el diagnóstico se puede realizar sin necesidad de hacer una nueva biopsia muscular, midiendo los valores de expresión de disferlina en los monocitos de sangre periférica. El fenotipo puede ser de ayuda, por ejemplo en el caso de una distrofia FEH, pero no lo será en los pacientes con una distrofia de cinturas. Se debe sospechar el diagnóstico en los pacientes que, a pesar de tener inflamación en la biopsia, tienen un cuadro de evolución lentamente progresiva y en los enfermos que no responden al tratamiento inmunosupresor.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. Curr Opin Neurol 2013; 26: 554-60.

Dalakas M, Hohlfeld R. Polymiositis and dermatomyositis. Lancet 2003; 362: 971-82.

Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. Myology. New York, McGraw-Hill, 1994; 1335-83.

Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. Mayo Clin Proc 2013; 88: 83-105.

Mohassel P, Mammen AL. The spectrum of statin myopathy. Curr Opin Rheumatol 2013; 25: 747-52.

Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: Immune-mediated necrotizing myopathies- a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. Neuropathol Appl Neurobiol 2012; 38: 632-46.

Página deliberadamente en blanco

34

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS: TRATAMIENTO

J.C. ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas autoinmunes de causa desconocida, que se caracterizan clínicamente por debilidad muscular proximal y simétrica progresiva, acompañada de disminución de la resistencia muscular y fatiga. Pueden presentarse de forma aislada o asociadas a otras enfermedades autoinmunes, neoplasias o, con escasa frecuencia, a infección. En la analítica se detecta de forma variable el aumento de enzimas musculares. La histopatología muscular demuestra necrosis de células musculares e infiltrado inflamatorio. Si bien el tratamiento se basa en el uso de corticoides y fármacos inmunosupresores, en los últimos años ha habido avances en la evaluación diagnóstica y en el manejo terapéutico de estas enfermedades.

En este Capítulo se actualiza el tratamiento de este grupo de enfermedades inflamatorias, que incluye a la polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM). Al final del Capítulo se revisa el tratamiento de la miopatía por cuerpos de inclusión (MCI).

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

La evaluación de los pacientes con sospecha de MII precisa de un estudio sistematizado, que incluye analítica general, con valores de creatincinasa (CK) y aldolasa, estudio de anticuerpos antinucleares, específicos de miositis y asociados a miositis, electrofisiología y biopsia muscular. En más del 50%, el curso de la enfermedad es crónico.

TRATAMIENTO

Los objetivos son el control de la inflamación muscular, mejorar la debilidad, evitar la incapacidad y las complicaciones. Se basa en la utilización de corticoides asociados a inmunosupresores. Otras medidas incluyen: fisioterapia supervisada, protección solar en pacientes con DM, prevención de la osteoporosis con bifosfonatos y suplementos de calcio y vitamina D. Se aconseja profilaxis para la infección por *Pneumocystis jirovecii* con trimetropim-sulfametoxazol en pacientes con linfopenia y corticoides si dosis ≥ 20 mg/día o asociados a inmunosupresores.

Son predictores de mal pronóstico el retraso del tratamiento de más de 6 meses desde el inicio de los síntomas, un inicio con debilidad intensa, la disfagia, la debilidad de musculatura respiratoria, la enfermedad pulmonar intersticial, la afectación cardíaca o una neoplasia asociada y los anticuerpos antisintetasa. El valor de elevación de la CK no predice ni el curso de la enfermedad

ni la respuesta al tratamiento. Aunque hay una elevación máxima de la CK al inicio de la enfermedad, conforme se produce el daño muscular el valor disminuye.

Tratamiento inicial

El tratamiento inicial se basa en el uso de corticoides, con frecuencia combinados con fármacos inmunosupresores. La respuesta es variable, desde casos leves que responden con rapidez al tratamiento a casos refractarios.

Corticoides

En general, en pacientes con DM y PM, el tratamiento se inicia con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, con un máximo de 80 mg, durante 4 a 6 semanas. Algunos autores recomiendan administrar previamente 3 pulsos de 1 g de metilprednisolona intravenosos (i.v.) 3 días consecutivos. Posteriormente, la dosis se reduce de forma progresiva hasta llegar a 10 mg/día. De 60 a 40 mg se reducen 10 mg cada semana; de 40 a 20 mg la reducción es de 5 mg semanal; de 20 a 10 mg, es de 2,5 mg, y por debajo de 10 mg la reducción es de 1 mg cada 2 semanas. Con esta pauta o similar se obtiene más del 80% de respuestas. Si se ha obtenido respuesta adecuada, el tratamiento se mantiene alrededor de 1 año.

Se debe evaluar la respuesta al tratamiento a niveles muscular y/o cutáneo, teniendo en cuenta una respuesta individual. Para evitar el sobretratamiento con corticoides es más fidedigna la respuesta de la fuerza muscular que el descenso de la CK. Dado el predominio de afectación proximal en PM y DM se deben seleccionar grupos musculares de esas localizaciones para el seguimiento (deltoides, flexores cervicales, cuádriceps, flexores de la cadera).

Si no se obtiene mejoría clínica se debe pensar en otras posibilidades: *a)* revisar el diagnóstico teniendo en cuenta el hipotiroidismo, la MCI e incluso la distrofia muscular; *b)* la presencia de una miopatía esteroidea —suele ser una situación de difícil manejo diagnóstico y se aconseja una disminución rápida de los corticoides para evaluar la respuesta; en estos casos, ni la biopsia muscular suele ser de ayuda—, y *c)* la presencia de una neoplasia oculta. Sin embargo, el 90% de los pacientes con DM y el 50% con PM, no responden solo a corticoides y precisan de un fármaco inmunosupresor.

Inmunosupresores

En general se asocian fármacos inmunosupresores a los corticoides desde el inicio del tratamiento. Por un lado, para el control de la propia enfermedad y, por otro, como ahorradores de corticoides. Aunque no se dispone de estudios controlados en DM o en PM, en general se incluye al metotrexato (MTX) y a la azatioprina (AZA) como la primera línea.

CUADRO 34.1
RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

- El tratamiento con corticoides, asociados a metotrexato o azatioprina, es el primer escalón del tratamiento de las miopatías inflamatorias
- Rituximab parece ser de utilidad en pacientes refractarios al tratamiento convencional
- La ciclosporina A, el tacrolimus y el micofenolato mofetil son eficaces en casos refractarios, especialmente en pacientes con afectación cutánea o enfermedad pulmonar intersticial
- La ciclofosfamida suele ser de utilidad en pacientes con neumopatía intersticial

- ***Metotrexato.*** Estudios retrospectivos muestran tasas de respuesta con MTX de hasta el 80%. Se inicia vía oral o subcutánea, entre 10 y 15 mg/semana, hasta un máximo de 25 mg. Para intentar disminuir los efectos secundarios, se añade una dosis de 5 mg de ácido fólico al día siguiente. Entre los efectos secundarios predominan las náuseas, la diarrea, las aftas orales, la estomatitis, la alopecia y las alteraciones hematológicas, especialmente la macrocitosis. Se debe vigilar la aparición de pancitopenia, hepatopatía y neumonitis intersticial.
- ***Azatioprina.*** Se suele iniciar con 50 mg/día, con incrementos hasta un máximo de 150 mg/día, controlando el nivel de leucocitos en sangre. Son frecuentes las náuseas y los vómitos, pero la mielosupresión es dependiente de la dosis. Puede aparecer ocasionalmente hepatitis, pancreatitis, diarrea alopecia y reacciones de hipersensibilidad graves. Estudios aleatorizados muestran, a largo plazo, un efecto ahorrador de corticoides. Se prefiere AZA frente a MTX en pacientes con hepatopatía o con neumopatía intersticial.

Miopatía refractaria

En un número elevado de pacientes es difícil retirar el tratamiento, por presentar brotes de actividad al disminuir o retirar el tratamiento después de conseguir un buen control. En estos casos se debe incrementar la dosis de corticoide y de MTX o AZA, e incluso combinar ambos. Una vez controlado el brote de la enfermedad, la reducción de la dosis de corticoide debe ser más lenta. En algunos pacientes se mantiene una dosis baja por un tiempo prolongado.

Al menos el 20% de los pacientes es refractario al tratamiento con corticoides, asociado a MTX o AZA. Se consi-

dera refractario cuando. a los 2 o 3 meses de iniciado, no se han normalizado las enzimas musculares ni la fuerza muscular. En estos pacientes se valora tratamiento con rituximab (RTX), inmunoglobulinas i.v. (IGIV), micofenolato mofetil, ciclosporina A o tacrolimus (cuadro 34.1).

Combinación de metotrexato y azatioprina

Es el primer paso hasta la dosis máxima de ambos, en la que se consiga el control de la enfermedad, evitando la aparición de efectos secundarios.

Inmunoglobulinas intravenosas

En estudios abiertos y en un estudio controlado, las IGIV se han mostrado eficaces en el tratamiento de la PM y la DM refractaria a otros tratamientos. Los efectos secundarios más frecuentes son el calor facial, las náuseas, los escalofríos, la sudoración, la cefalea y la hipotensión, aunque mejoran al disminuir o detener el ritmo de la perfusión. Antiinflamatorios y antihistamínicos se usan para las reacciones leves o moderadas. En ocasiones es preciso añadir corticoides por vía i.v. Las reacciones más graves (meningitis aséptica, hemólisis, reacciones anafilácticas y fallo renal agudo) son raras y casi circunscritas a los pacientes con déficit de IgA. La dosis total es de 2 g/kg, bien 400 mg/kg/día, durante 5 días, o de 1 g/kg/día en 2 días. Se administra un ciclo mensual durante 3 a 6 meses. Suele utilizarse en situaciones de gravedad rápidamente progresiva o como terapia puente hasta que hagan efecto los fármacos inmunosupresores. Pueden ser de utilidad en la enfermedad pulmonar intersticial y esofágica.

Micofenolato mofetil

Estudios retrospectivos señalan su utilidad en el tratamiento de la MII refractaria, especialmente en pacientes con afectación cutánea o pulmonar. La dosis habitual es de entre 1 a 1,5 g/día en 2 dosis. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales y las citopenias. Se ha comunicado una alta tasa de infecciones por microorganismos oportunistas.

Ciclosporina A, tacrolimus

Pueden ser útiles en el tratamiento de las MII refractarias. Se ha comunicado eficacia en pacientes con afectación pulmonar intersticial y en las manifestaciones cutáneas. La ciclosporina A se administra a una dosis de 3 a 5 mg/kg/día en 2 dosis, y tacrolimus a 0,075 mg/kg/día repartido en 2 dosis.

Ciclofosfamida

Suele reservarse para pacientes refractarios, especialmente con enfermedad pulmonar intersticial. En un estudio asociado a RTX se obtuvo mayor duración de la inmunosupresión. Otro estudio, no mostró diferencias en la tomografía computarizada de alta resolución al año, al compararlo con ciclosporina A.

Terapia biológica

- ***Rituximab.*** Series de casos y estudios abiertos señalan su utilidad en la MII, incluso en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar. Sin embargo, el estudio RIM (Rituximab In Myositis) es hasta ahora el más importante; es un estudio de 44 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 200 pacientes con PM o DM, en edad infantil o adulta (en adultos, 2 dosis de 750 mg/m^2 hasta un máximo de 1 g separadas 1 semana), donde se evalúa la eficacia en 2 ramas, según se inicie RTX en la semana 0 (precoz) o a partir de la semana 8 (tardía). Aunque no había diferencias en la semana 8, en la variable de eficacia principal, probablemente porque se sobrestimó la rapidez de acción del RTX (ambos grupos alcanzaron la definición de mejoría de media a las 20 semanas), a las 44 semanas se obtuvo mejoría en el 83% de los pacientes y se redujo la dosis diaria de corticoides de 20,8 a 14,4 mg. Para algunos autores, RTX sería el tratamiento de elección en pacientes con MII refractaria. La respuesta parece similar a la pauta utilizada en el lupus eritematoso sistémico (375 mg/m^2/semana durante 4 semanas consecutivas) o en la artritis reumatoide (2 dosis de 1 g separadas 2 semanas).
- ***Anti-TNF, tocilizumab.*** En un estudio con etanercept, aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con DM, se disminuyó la dosis de corticoide. Infliximab no ha demostrado respuesta clínica, incluso asociado a MTX. Se ha comunicado respuesta a tocilizumab en pacientes en los que habían fracasado otros tratamientos.

Otros fármacos

La hidroxicloroquina, a dosis entre 200-400 mg/día es efectiva en el 75% de los pacientes con afectación cutánea, pero no mejora la afectación muscular. La plasmaféresis no ha mostrado datos claros de eficacia en MII.

En personas sanas, la creatina puede mejorar la función muscular. Un estudio aleatorizado llevado a cabo en 37 pacientes muestra mejoría en pacientes con miopatía inflamatoria sin efectos secundarios relevantes.

Otras medidas

Ejercicio

No hay estudios que indiquen que el ejercicio, adecuado a la situación del paciente, pueda ser perjudicial. Los objetivos del ejercicio son preservar y mejorar la función

muscular, prevenir la atrofia asociada a la inactividad y evitar las contracturas articulares. Estudios observacionales aconsejan su inicio precoz, teniendo en cuenta la fase y repercusión de esta. El ejercicio resistido no provoca aumento de la inflamación ni de las enzimas musculares. Así, el calor, los masajes y la cinesiterapia pasiva estarían indicados en los pacientes con debilidad muscular grave, de inicio agudo. Solo cuando la fuerza es de 3/5 puede iniciarse un programa activo asistido con ejercicios isotónicos e isométricos, y cuando se acercan a la normalidad (4/5) se puede iniciar un programa con pesas. Se iniciará entrenamiento aeróbico al recuperar la fuerza.

Fotoprotección solar y tratamiento del prurito

En pacientes con DM se deben usar filtros solares de alta protección. Para el prurito están indicados antihistamínicos, medidas tópicas e incluso de corticoides tópicos.

Calcinosis cutis

Se han empleado diversos métodos con escasos resultados: hidróxido de aluminio, colchicina o diltiazem. En ocasiones puede requerirse tratamiento quirúrgico.

Disfagia

Los pacientes con afectación del músculo cricofaríngeo pueden presentar disfagia y tienen riesgo de aspiración. Son necesarias algunas medidas generales: elevación de la cabecera de la cama, dieta blanda y uso de ranitidina o de inhibidores de la bomba de protones.

Tratamiento de la miopatía por cuerpos de inclusión

La MCI se caracteriza por ser relativamente resistente al tratamiento corticoide e inmunosupresor. A pesar de que se normalicen las cifras de CK, los pacientes pueden presentar deterioro de la función muscular. Se recomienda el tratamiento con corticoides de forma similar a la DM/PM. Si no hay respuesta en 2-3 meses se añade AZA o MTX. Si tras 6-9 meses no hay mejoría se aconseja su retirada gradual. En caso de respuesta clínica se continúan a la mínima dosis de mantenimiento. En algunos pacientes, las IGIV también han resultado eficaces.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 635-41.

Alemo Munters L, Dastmalchi M, Andgren V. Endurance exercise improves health and may reduce disease activity in patients with established polymyositis and dermatomyositis. A multicenter randomized controlled trial with a 1-year open extension follow-up. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013; 65: 1959-68.

Ivorra J, Quecedo-Estébanez E, Román Ivorra JA, et al. Miopatías inflamatorias. En: Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas J, editores. Enfermedades reumáticas: actualización SVR. Madrid, Editorial Ibáñez y Plaza, 2013; 239-63.

Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al; and the RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. Arthritis Rheum 2013; 65: 314-24.

Rider LG, Lachenbruch PA, Monroe JB; and IMACS Group. Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index. Arthritis Rheum 2009; 60: 3425-35.

Whortmann RL. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. En: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, et al, editors. Kellesy's textbook of Rheumatology. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2005; 1309-35.

Sección 8

CONECTIVOPATÍA INDIFERENCIADA Y ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

EDITOR – VÍCTOR M. MARTÍNEZ-TABOADA

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

35

CONECTIVOPATÍA INDIFERENCIADA Y ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

B. RODRÍGUEZ LOZANO

CONTENIDO

CONCEPTO DE SÍNDROMES DE SUPERPOSICIÓN Y ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO

Dentro del grupo de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) no es posible clasificar correctamente hasta un 25% de los pacientes: bien porque no cumplen el número mínimo de criterios “diagnósticos” o de “clasificación” de una enfermedad bien definida tipo lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (ES), artritis reumatoide (AR), miopatía inflamatoria (PM/DM) o síndrome de Sjögren (SS), y se habla en esos casos de enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC); o bien porque el paciente reúne criterios de varias enfermedades y, entonces, se denomina síndrome de solapamiento o de superposición. Uno de estos síndromes de superposición es la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), descrita por Sharp en 1972, que presenta características clínicas de LES, ES y PM/DM, con un marcador serológico propio, el anticuerpo anti-U1 snRNP. Ha existido gran controversia respecto a si es una entidad clínica propia o si debería considerarse como un síndrome indiferenciado o un subgrupo de alguna ERAS, ya que pueden evolucionar hacia otra conectivopatía bien definida. Además, los anticuerpos anti-U1 RNP pueden encontrarse también en otras ERAS, como el LES o la ES, pero a títulos bajos o asociados a otros anticuerpos.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Afecta sobre todo a mujeres (9:1) en la tercera década de la vida, también a niños y ancianos. Se ha descrito algún caso asociado a tratamiento con anti-TNF y a la exposición a cloruro de vinilo o sílice, mientras que la luz solar no se considera factor desencadenante.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico típico incluye fenómeno de Raynaud (fR), tumefacción edematosa de manos, artritis, que puede ser erosiva y deformante, nódulos subcutáneos o peritendinosos, riesgo elevado de hipertensión pul-

monar (HTP) y rara afectación renal o del sistema nervioso central (SNC). La presentación clínica suele ser el fR, edema de manos y manifestaciones articulares, junto con síntomas inespecíficos como malestar general, febrícula y astenia. Otras manifestaciones iniciales infrecuentes son pericarditis, vasculitis cutánea, adenopatías, neuropatía del trigémino, fiebre prolongada y síndrome *sicca*. A medida que la enfermedad progresa puede presentar rasgos clínicos propios de LES, ES, AR o PM/DM, así como evolucionar de una fase inflamatoria a una fase esclerótica.

Vasculares

El fR es la manifestación clínica más frecuente (> 80%) y puede preceder en años a otros síntomas. Puede ser severo y llegar a producir isquemia grave. La capilaroscopia muestra alteraciones en más del 70% de los pacientes, con un patrón "lento" de ES (asas dilatadas, megacapilares, áreas avasculares y microhemorragias) en el 44% de los pacientes; también, hallazgos inespecíficos como tortuosidad y penachos capilares. Estudios observacionales han mostrado asociación entre el patrón capilaroscópico de ES y positividad de anticuerpos anticardiolipina (ACA), anticélulas endoteliales (ACE) y HTP. La tumefacción difusa de dedos y manos se observa en el 70% de los casos.

Mucocutáneas

Pueden observarse lesiones propias de ES como úlceras acras y calcinosis en los dedos, esclerodactilia, hipo o hiperpigmentación y telangiectasias, lesiones sugestivas de LES como exantema malar, lupus discoide o aftas bucales, o de DM, como pápulas de Gottron. Se ha descrito síndrome *sicca* en el 42% de los pacientes.

Musculoesqueléticas

Las artralgias son síntomas precoces que afectan a casi todos los pacientes, generalmente de curso más severo que en el LES, con artritis en el 60-85% de los casos y rigidez matutina. Afectan fundamentalmente a muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de manos y, con menor frecuencia, a pies. Puede ser erosiva (30%) y con deformaciones similares a la AR, con desarrollo de daño estructural a largo plazo, incluso a 10-15 años después del inicio de la enfermedad. Pueden aparecer pequeños nódulos peritendinosos localizados en codos, manos y pies hasta en un tercio de los pacientes. Este subgrupo de pacientes suele tener factor reumatoide (70%) y antipéptido cíclico citrulinado (APCC) (50-88%) positivos. La presencia de otras manifestaciones extraarticulares como el fR y de anti-U1 snRNP positivos nos orienta en el diagnóstico. Puede haber compromiso muscular en el 80-90% de los pacientes de forma precoz, sobre todo mialgias y, con menor frecuencia, debilidad muscular proximal similar a la miositis de la PM/DM, con hallazgos histopatológicos superponibles. La miositis, en general, presenta un curso agudo en el contexto de enfermedad activa y puede acompañarse de fiebre, aunque también puede tener un comienzo insidioso y curso persistente.

Gastrointestinales

Estas manifestaciones afectan a un 66-74% de los pacientes. A menudo subclínicas, similares a las observadas en ES, y pueden afectar cualquier segmento del tubo digestivo. La hipomotilidad esofágica es el hallazgo más frecuente, inicialmente asintomática, pero que puede llegar a producir disfagia y reflujo gastroesofágico, sobre todo en pacientes con rasgos de ES. Las alteraciones manométricas no son tan severas como en ES ni se han relacionado con el compromiso cutáneo. Se han descrito también pancreatitis aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, hemoperitoneo, vasculitis mesentérica, seudodivertículos de colon, perforación colónica y enteropatía perdedora de proteínas.

Pleuropulmonares

Afectan a más del 85% de los pacientes. La mayoría de curso asintomático, detectadas por alteraciones en la capacidad de difusión de CO (DLCO). Se ha descrito neumopatía intersticial (EPID) hasta en el 65% de los pacientes en el curso de la enfermedad, aunque en ocasiones puede precederla, con predominio histopatológico de neumonía intersticial no específica (NINE). Puede evolucionar a fibrosis pulmonar (26%).También puede observarse pleuritis con o sin derrame pleural y neumonitis por aspiración. Pero es la HTP, expresión de enfermedad vascular pulmonar, con una prevalencia estimada del 14-24%, la causa principal de muerte. Se ha sugerido el posible papel de los anti-U1 snRNP y de los anticuerpos antifosfolípidos como factores de riesgo. La histopatología de la vasculopatía en la EMTC es, en general, similar a la de la ES. Un registro norteamericano de HTP (REVEAL) mostró que los pacientes con EMTC y HTP tenían mejores parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos del ventrículo derecho, aunque mayor prevalencia de derrame pericárdico. No obstante, la supervivencia a 1 año fue menor que en la HTP asociada a LES, ES o AR. Se recomienda realizar anualmente cribado rutinario de HTP para su detección precoz mediante ecocardiograma transtorácico y monitorización de la funcionalidad respiratoria, con DLCO, anualmente en pacientes que presenten rasgos de esclerodermia y ante la presentación de datos clínicos indicativos, así como la cuantificación del fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-pro-BNP) en estos casos.

Cardíacas

Aparecen entre el 11 y el 85% de los pacientes según el método diagnóstico empleado en su detección. La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente (10-29%) y suele ser leve. Otras manifestaciones son: alteraciones en el electrocardiograma (20%) como sobrecarga ventricular derecha, dilatación de la aurícula derecha y alteraciones en la conducción (bloqueos); también miocarditis, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo y prolapso de la válvula mitral (26%) detectados con ecocardiograma.

Neurológicas

Manifestaciones, en general leves, hasta en el 25% de pacientes. La neuropatía sensitiva del V par es la más frecuente, incluso de modo precoz. También, pérdida auditiva neurosensorial por afectación tanto de la cóclea como del VIII par (50%) y su posible relación con ACA positivos, meningitis aséptica con mayores títulos de anticuerpos anti U1-RNP en líquido cefalorraquídeo que en suero y valores elevados de interferón-gamma e IL-6, que se han correlacionado con enfermedad activa.

Renales

Afectación infrecuente, aunque se ha descrito en 25-40% de los adultos, y suele ser asintomática. En cambio, la frecuencia y severidad de la nefritis son superiores en la EMTC infantil. La glomerulonefritis (GNF) membranosa y la mesangial son las formas más frecuentes; se han comunicado casos aislados de GNF pauciinmune, con otros rasgos de vasculitis asociadas a ANCA, así como alteraciones similares a la crisis renal de la ES.

Hallazgos de laboratorio

Son frecuentes la leucopenia y la anemia de enfermedad crónica que, aunque inespecíficos, se correlacionan con enfermedad activa, así como hipergammaglobulinemia policlonal, factor reumatoide y prueba de Coombs directo positivos, sin datos de hemólisis asociada. Más rara es la trombocitopenia. La complementemia suele ser normal. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos a título alto con un patrón de inmunofluorescencia moteado, con altos valores de anti-U1 RNP, preferentemente del isotipo IgG, como marcador serológico de la enfermedad. En la EMTC los anticuerpos más característicos son los dirigidos frente a polipéptidos 70 kD, A y C. Otros anticuerpos son: anti-SSA/Ro (33%), anti-SSB/La (4%), anti-ADN y anti-Sm (infrecuentes), ACE, ACA (15%) por lo general independiente de la ß2-glucoproteína y anticuerpo frente a la porción ARN de la partícula U1 RNP (anti-U1RNA), que parece ser un buen indicador de actividad.

Evolución y pronóstico

Una proporción de pacientes con EMTC evoluciona con el tiempo (5-15 años) hacia otras ERAS clásicas: LES (9-15%), ES (17-21%) o AR (3-9%). No obstante, más del 50% de pacientes mantiene los criterios diagnósticos iniciales de EMTC a los 5 años. Otros pacientes con anti-U1 snRNP, sin cumplir criterios de EMTC, considerados como EITC, evolucionaron en su mayoría a EMTC definida. Se ha relacionado, en parte, con determinados alelos HLA-DR (tabla 35.1). Se ha sugerido también el papel de la capilaroscopia como posible predictor de evolución a ES, sobre todo si hay neoangiogénesis (capilares en penacho). También se pueden asociar en su evolución otras ERAS secundarias como SS (36,8%) o a tiroiditis autoinmune (32%).

Aunque la EMTC se consideraba inicialmente de curso benigno, con escasa afectación visceral y buena respuesta a corticosteroides (CE), el seguimiento a largo plazo mostró una mortalidad del 16-28% a los 10-12 años, con peor pronóstico en los pacientes con más rasgos de ES y PM. La HTP, el fallo cardíaco congestivo y las infecciones son las principales causas de muerte. Un estudio prospectivo mostró que la HTP causaba más de la mitad de las muertes, la mayoría tenía ACA-IgG positivos. Otro estudio de 201 pacientes evaluados durante 12 años identificó 3 subpoblaciones clínicas con un perfil de autoanticuerpos que puede influenciar el curso clínico: *a)* una, con más afectación vascular y HTP y marcadores serológicos de ACA y ACE, tenía el peor pronóstico; *b)* otra con predominio de EPID, hipomotilidad esofágica y miositis, de pronóstico intermedio, y *c)* una tercera con afectación musculoesquelética, tipo artritis erosiva y APCC positivo, con el mejor pronóstico.

Tratamiento

No existen ensayos controlados de referencia sino que se basa en su efectividad en cuadros similares en LES, ES o PM. Muchas manifestaciones en la EMTC son de curso intermitente y con buena respuesta a los CE a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, como la serositis, meningitis aséptica, miositis y miocarditis, a diferencia de otras que no suelen responder a CE, como la acrosclerosis, HTP, fR, artropatía deformante, síndrome nefrótico o neuropatías periféricas. Los pacientes con miocarditis moderada-severa pueden requerir también inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida (CF) o inmunoglobulinas intravenosas. También han sido útiles las inmunoglobulinas en afectación severa del SNC, enfermedad cutánea refractaria y fascitis. El tratamiento específico de la HTP es similar a la ES, valorando inmunosupresores asociados (CE y CF), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, anticoagulación y terapia para el fallo

cardíaco si precisase. Respecto a la neuropatía del V par se observa pobre respuesta tanto a los CE como a la carbamacepina, sin eficacia en controlar las parestesias. Se pueden utilizar otros antiepilépticos, tipo gabapentina o antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina o nortriptilina. La pérdida auditiva neurosensorial tiene pobre respuesta al tratamiento con CE y CF. El tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales es sintomático, similar al utilizado en ES, pero, a diferencia de esta, puede ser efectivo el uso de CE a dosis moderadas (20-30 mg prednisona/día) en el manejo de la afectación esofágica con mejoría en la presión del esfínter esofágico inferior y cierta eficacia en las ondas peristálticas proximales. Hay que tener presente que altas dosis de CE pueden desencadenar, aunque infrecuentemente, crisis renal esclerodérmica. Ante el uso prolongado de CE se deben plantear fármacos ahorradores como la hidroxicloroquina (400 mg/día) o el metotrexato (7,5-15 mg/semana).

ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO

Término propuesto por Leroy en 1980 para denominar una situación clínica sugestiva de ERAS que no cumple criterios de clasificación de una enfermedad clásica, generalmente de menos de 1 año de evolución, que puede evolucionar a una ERAS definida, permanecer indiferenciada o incluso remitir. Otros términos utilizados han sido: LES "latente", "incompleto" o "inicial" y enfermedad del tejido conjuntivo "precoz". Observaciones posteriores mostraron que más del 70% de los pacientes permanecía años después con rasgos clinicoserológicos estables. Es esta situación a la que se denomina EITC o, con el reciente término, EITC "estable". Al no haber unos criterios diagnósticos aceptados y validados, la prevalencia descrita oscila entre el 20 y el 52% con predominio de mujeres en la tercera y cuarta décadas de la vida. Mosca et al han propuesto unos criterios preliminares: *a)* manifestaciones clínicas sugestivas de ERAS, pero sin cumplir criterios de ninguna enfermedad definida; *b)* ANA positivos, y *c)* enfermedad de al menos 3 años de duración. Los pacientes con menos tiempo de evolución deben clasificarse como EITC "precoz", que engloba a muchos pacientes con formas iniciales de ERAS definidas. Estos autores describen una prevalencia de EITC del 13%.

Manifestaciones clínicas

Son manifestaciones variadas y en general leves e inespecíficas (cuadro 35.1). Las más frecuentes son las articulares, fR, hematológicas y mucocutáneas. La capila-

CUADRO 35.1

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONJUNTIVO (EITC) Y DE LA ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO CON DOMINANCIA PULMONAR (% DE PACIENTES)

MANIFESTACIONES CLINICOSEROLÓGICAS DE EITC[a]	%	MANIFESTACIONES CLÍNICAS SISTÉMICAS DE LA ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO CON DOMINANCIA PULMONAR[b]	%
■ Artralgias	37-80	■ Artralgias/artritis	
■ Fenómeno de Raynaud (leve)	33-77	■ Fenómeno de Raynaud	> 60
■ Artritis no erosiva	14-86	■ Afectación esofágica	
■ Leucopenia	11-41		
■ Xeroftalmia	7-41	■ Síndrome *sicca:*	
■ Xerostomía	12-36	– Fiebre inexplicada recurrente	Poco frecuente
■ Fotosensibilidad	10-24	– Exantema cutáneo	18-29%
■ Anemia	16-23	– Rigidez matutina	
■ Serositis	5-16		
■ Exantema malar	6-13	■ Acropaquia:	Rara
■ Aftas bucales	3-27	– Aftas orales	
■ Trombocitopenia	2-33	– Alopecia	
■ Enfermedad tiroidea autoinmune	7-13	– Debilidad muscular	
■ Anti-Ro/SSA	8-30		
■ Anti-RNP	10-30		

Modificada de: Mosca M. Undifferentiated connective tissue disease (UCTD): Simplified systemic autoinmune diseases. Autoimmunity Rev 2011; 10: 256-8. Kinder BW, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumoniae: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 691-7.

TABLA 35.1

Variables clínicas, serológicas y genéticas predictivas de evolución de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y de la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) hacia otra conectivopatía clásica

Factores predisponentes de progresión de EMTC a otra conectivopatía clásica

Enfermedad	Clínica	Factor genético	Factor serológico	Conectivopatía
■ EMTC		HLA-DR3	Anti-ADNdc	LES
■ EMTC	■ Esclerodactilia ■ Afectación esofágica ■ Capilaroscopia con angiogénesis	HLA-DR5		ES
■ EMTC		HLA-DR4 HLA-DR2		EMTC

Variables clínicas y serológicas predictivas de evolución de EITC hacia una conectivopatía clásica

Signo o síntoma	Laboratorio	Enfermedad definida
■ Fiebre ■ Fotosensibilidad ■ Alopecia ■ Serositis ■ Lupus discoide	■ Leucopenia ■ ANA positivo ■ Patrón homogéneo[a] ■ Anti-ADNdc[a] ■ Anti-Sm[a] ■ ACA[a] ■ Múltiples especificidades anticuerpos[a]	LES
■ Sexo femenino ■ Artritis de pequeñas articulaciones ■ Artritis simétrica ■ Rigidez matutina	■ Mayor elevación VSG en el 1.^er^ año ■ FR positivo ■ APCC positivo[a]	AR
■ EITC	■ Anti-RNP ■ HLA-D4	EMTC
■ Fenómeno de Raynaud ■ Esclerodactilia	■ ANA positivo ■ Patrón nucleolar ■ Anti-Pm/Scl ■ Valores bajos de LT reguladores ■ Capilaroscopia con patrón de esclerodermia	Preesclerodermia ES
■ Artralgias ■ Síndrome *sicca* ■ Fenómeno de Raynaud	■ Anti-Ro52	No progresión[b]

[a]Marcado valor predictivo. [b]No bien definido. ACA: anticardiolipina; ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-RNP: antirribonucleoproteína; APCC: antipéptido citrulinado cíclico; AR: artritis reumatoide; ES: esclerosis sistémica; FR: factor reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; LT: linfocitos T; VSG: velocidad de sedimentación globular.

roscopia puede ser inespecífica, con hallazgos aislados o combinados de capilares tortuosos, alargados o dilatados, mostrar patrón capilaroscópico de esclerodermia (13,8-38%) o ser normal (10%), con un valor predictivo en determinar evolución a una ERAS clásica aún no definido. La afectación mucocutánea muestra lesiones parecidas al LE cutáneo subagudo distribuidas en muslos, piernas, región proximal de brazos y superior de espalda. Aunque es infrecuente la afectación del SNC, renal y pulmonar, se ha descrito EPID, sobre todo del tipo NINE, en pacientes con EITC "estable" y puede ser el comienzo de la enfermedad, precediendo la tos y la disnea hasta una media de 3,5 años a las otras manifestaciones extrapulmonares. Recientemente se ha propuesto el término de enfermedad del tejido conectivo con "dominancia pulmonar" para describir la situación de predominio clínico pulmonar con histopatología característica (acúmulo de colágeno perivascular difuso, acúmulos linfoides con

formación de centros germinales y/o infiltrados de células plasmáticas y compromiso pleural), escasos signos extrapulmonares y ANA u otros autoanticuerpos específicos (antisintetasas, Scl-70, antiRo o APCC) positivos, sin llegar a cumplir criterios de una ERAS definida. Hasta en una tercera parte de estos pacientes subyace una EITC y, aunque los datos son aún limitados, podría tener mejor pronóstico y respuesta al tratamiento que la fibrosis pulmonar idiopática. Un estudio prospectivo realizado por Romagnoli et al mostró que hasta la mitad de los pacientes con NINE presentaba una ERAS en su seguimiento, con una prevalencia de EITC del 22%, e incluso del 37% en otro estudio posterior. Los hallazgos clínicos sistémicos de esta entidad se muestran en el cuadro 35.1.

Hallazgos de autoinmunidad

ANA positivos (58-90%) con especificidades que suelen mostrar un patrón serológico único y estable en el tiempo, siendo las más frecuentes el anti-Ro/SS A (8-30%) y anti-RNP (10-30%). Respecto al anti-Ro/SS A, la especificidad más frecuente es el anti-Ro 52 kD solo o asociado a anti-Ro 60 kD.

Evolución y pronóstico

El 30% de pacientes con EITC evoluciona hacia conectivopatía clásica en los 5 primeros años, con descenso exponencial posterior, siendo raro después de 10 años; la mayoría progresa a LES, aunque también a ES, SS, EMTC, vasculitis sistémica, PM/DM y AR o, incluso, puede experimentar remisión completa a los 5 años (12,3%). Los factores de riesgo de progresión se describen en tabla 35.1. La morbimortalidad dependerá de la gravedad de la afección visceral. No hay datos valorables aún sobre evolución de pacientes con EPID asociada a EITC a una conectivopatía definida ni tampoco sobre el valor predictivo de ciertos patrones de inmunofluorescencia, como el nucleolar.

Tratamiento

No hay estudios específicos en la EITC, de modo que se extrapolan tratamientos utilizados en otras ERAS. Dado que suelen ser manifestaciones clínicas inespecíficas y no severas, se tratan generalmente con antiinflamatorios no esteroideos, bajas dosis de CE y antipalúdicos de síntesis, o incluso pueden no requerir tratamiento. Un estudio ratificó la importancia de suplementar con vitamina D si hay deficiencia al mejorar la inmunorregulación e inhibir la evolución hacia una ERAS definida.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Aringer M, Smolen JS. Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain? Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21: 1037-49.

Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, Tamas MM, Pasalic K, Allanore Y, et al. "To be or not to be", Ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. Semin Arthritis Rheum 2012; 41: 589-98.

Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: A wide spectrum of autoinmune diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2012; 26: 73-7.

Mosca M, Tani C, Talarico R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue disease (UCTD): Simplified systemic autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews 2011; 10: 256-8.

Ortega-Hernández OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol 2012; 26: 61-72.

Szodoray P, Hajas A, Kardos L, Dezso B, Soos G, Zold E, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. Lupus 2012; 21: 1412-22.

Sección 9

VASCULITIS

EDITOR – VÍCTOR M. MARTÍNEZ-TABOADA

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

36

VASCULITIS NECROSANTES SISTÉMICAS: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

F.J. NARVÁEZ GARCÍA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Dentro de las vasculitis necrosantes sistémicas (VNS) se incluyen 4 síndromes vasculíticos: la *poliarteritis nudosa* (PAN), la *poliangeítis microscópica* (PAM), la *granulomatosis eosinofílica con poliangeítis* o *enfermedad de Churg-Strauss* (ECS) y la *granulomatosis de Wegener* (GW), rebautizada recientemente como *granulomatosis con poliangeítis.* Las 4 afectan a vasos de mediano y pequeño calibre y comparten características clínicas e histológicas que incluyen una afectación multisistémica, a veces grave y con compromiso vital, y la presencia de necrosis fibrinoide extensa, mucho más intensa que la observada en otras vasculitis. Además, la PAM, la GW y el ECS se asocian a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

El primer paso ante un paciente con sospecha de VNS es obtener un diagnóstico de certeza, preferiblemente con confirmación histológica, de la presencia de vasculitis, ya que su diagnóstico diferencial es extenso. En un segundo término se intentará concretar el diagnóstico definitivo del subtipo de VNS, lo cuál no siempre es fácil, a pesar de que entre estas entidades existen rasgos diferenciales clínicos e histológicos. Sin embargo, esta distinción no suele ser tan trascendental, puesto que el tratamiento en general se fundamenta en una inmunosupresión más o menos intensa que dependerá más del grado de afectación sistémica y del pronóstico que del subtipo vasculítico del que se trate.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS VASCULITIS NECROSANTES SISTÉMICAS

Las VNS son entidades con un pronóstico vital potencialmente grave, pero susceptibles de un tratamiento eficaz cuyo éxito depende, en parte, de la precocidad con que este se instaura durante el curso evolutivo de la enfermedad. Su diagnóstico precoz requiere un alto grado de sospecha ante un paciente con síntomas sugestivos. La presencia de fiebre de origen desconocido, afección multisistémica, mononeuritis múltiple, púrpura o lesiones cutáneas necróticas, insuficiencia renal rápidamente progresiva, infiltrados pulmonares y hematuria microscópica, afección otorrinonaringológica destructiva, o la aparición de manifestaciones isquémicas en cualquier localización, especialmente si son múltiples u ocurren en personas jóvenes o sin factores de riesgo vascular, son escenarios clínicos que nos deben alertar sobre la posible existencia de una VNS. Sin embargo, es

CUADRO 36.1
PRINCIPALES SÍNDROMES SEUDOVASCULÍTICOS

- Embolias por ateroma o colesterol
- Endocarditis bacteriana
- Mixoma auricular
- Síndrome antifosfolípido
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Síndrome vascular acral paraneoplásico
- Acrocianosis
- Ergotismo
- Vasospamo por cocaína
- Calcifilaxis o arteriolopatía calcificante urémica
- Infecciones: gangrena gaseosa, fascitis necrosante, ectima gangrenoso, infección gonocócica diseminada, sífilis, meningococemia aguda, enfermedad de Whipple
- Crioglobulinemia
- Necrosis cutánea por cumarínicos
- Escorbuto
- Amiloidosis sistémica
- Neoplasias: macroglobulinemia de Waldenström, linfomas, tricoleucemia, síndromes mieloproliferativos y algunos carcinomas (pulmón, gástrico y pancreático)
- Enfermedades cutáneas: perniosis, enfermedad de Köhlmeier-Degos o papulosis atrófica maligna, síndrome de Sweet, paniculitis, dermatosis pigmentaria purpúrica
- Displasia fibromuscular
- Síndrome del martillo hipotenar

imprescindible tener en cuenta que otras enfermedades de índole muy variada pueden ocasionar también manifestaciones similares. Estos procesos, denominados *síndromes seudovasculíticos* o *seudovasculitis,* pueden en ciertas ocasiones simular una VNS no solo desde el punto de vista clínico sino también angiográfico, de ahí que sea recomendable obtener siempre que sea posible confirmación histológica de la presencia de vasculitis. Los principales síndromes seudovasculíticos se encuentran resumidos en la cuadro 36.1.

La mayoría son enfermedades poco prevalentes, con la excepción del síndrome antifosfolípido, la endocarditis bacteriana y los émbolos de colesterol. Por este motivo, en la mayor parte de las situaciones ante las que se sospecha una VNS, este seguirá siendo el diagnóstico más probable. Sin embargo, reconocer estas enfermedades evita un diagnóstico erróneo, con las implicaciones terapéuticas que esto conlleva. Algunos de estos procesos son potencialmente graves y requieren un tratamiento específico distinto del tratamiento inmunosupresor. Otros son procesos benignos, en los que es importante evitar un tratamiento agresivo innecesario que, además de comportar una importante morbilidad, puede empeorar el curso de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial en el caso de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis o ECS incluye también otras enfermedades que cursan con eosinofilia y afección pulmonar, como la neumonía crónica eosinofílica, el síndrome hipereosinofílico, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico. A su vez, en el diagnóstico diferencial de la granulomatosis con poliangeítis o GW, también se han considerar otras enfermedades granulomatosas que pueden cursan con afección otorrinonaringológica y/o pulmonar como la sarcoidosis, la granulomatosis linfomatoide y diferentes infecciones, incluyendo la tuberculosis, la lepra y algunas micosis profundas (histoplasmosis, paracoccidiomicosis y blastomicosis). Igualmente se han de descartar la policondritis recidivante y otros procesos que pueden producir lesiones destructivas de la línea media facial como la mucormicosis, la actinomicosis, la leishmaniasis mucocutánea, el rinoescleroma (producido por *Klebsiella rhinoscleromatis*), el granulo-

CUADRO 36.2
ENFERMEDADES DISTINTAS DE LAS VASCULITIS NECROSANTES SISTÉMICAS QUE PUEDEN CURSAR CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO

- Otras vasculitis: arteritis de células gigantes, púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Takayasu, vasculitis crioglobulinémica idiopática
- Enfermedades del tejido conjuntivo: artritis reumatoide, lupus, esclerodermia
- Enfermedades gastrointestinales y hepáticas: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune
- Infecciones: tuberculosis, lepra, infección por VIH, sífilis, endocarditis subaguda
- Neoplasias: carcinomas y neoplasias hematológicas (linfoproliferativas y mieloides)
- Fármacos: propiltiouracilo, metimazol, hidralacina, cocaína, minociclina, carbimazol, alopurinol, D-penicilamina, fenitoína
- Otros: eritema *elevatum diutinum*, sarcoidosis, fibrosis retroperitoneal, síndrome de Sweet, enfermedad de Goodpasture

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 36.1

Principales aspectos clinicopatológicos distintivos de los subtipos de vasculitis necrosantes sistémicas

	Poliarteritis nodosa	Poliangeítis microscópica	Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)	Enfermedad de Churg-Strauss
Tamaño de los vasos afectados	■ Arterias de tamaño mediano y pequeño	■ Vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas). Ocasionalmente arterias de tamaño mediano y pequeño		
Anatomía patológica	■ Necrosis fibrinoide ■ Fase aguda: infiltración por PMN ■ Lesiones crónicas: predominio linfocitos y macrófagos. ■ Ausencia de granulomas ■ Lesiones de distribución segmentaria en distintos estadios evolutivos y de predominio en zonas de bifurcación ■ Frecuente desarrollo de microaneurismas	■ Necrosis fibrinoide ■ Fase aguda: infiltración por PMN ■ Lesiones crónicas: predominio linfocitos y macrófagos. ■ Ausencia de granulomas	■ Necrosis fibrinoide ■ Infiltración granulomatosa intramural y/o en la región perivascular o extravascular	■ Necrosis fibrinoide ■ Infiltración granulomatosa extravascular ■ Infiltración tisular por esosinófilos
Afección pulmonar	No	■ Hemorragia alveolar (20-30%)	■ Infiltrados pulmonares NO migratorios ■ Nódulos pulmonares cavitados en 1/3 parte de los casos ■ Hemorragia alveolar (8%)	■ Historia de asma y atopia ■ Infiltrados pulmonares migratorios ■ Nódulos pulmonares no cavitados ■ Derrame pleural ■ Hemorragia alveolar (muy infrecuente)
Afección renal	■ Afectación arterias arqueadas e interlobares condicionando estenosis (infartos renales) y microaneurismas (hematoma perirrenal por rotura) ■ HTA e insuficiencia renal	■ Glomerulonefritis necrosante con proliferación extracapilar y sin depósitos significativos de inmunoglobulinas y complemento (imunonegativa o pauciinmune). Frecuencia: PAM 100%, GW > 80%, SCS 30% ■ Insuficiencia renal, proteinuria y sedimento inflamatorio		
Afección ORL	No	■ Menos frecuente (35%)	■ Frecuente (90%) y destructiva: sinusitis, rinitis, úlceras nasales, perforaciones del tabique nasal, deformidad de la nariz en silla de montar, otitis media, estenosis traqueal subglótica	■ Frecuente (50%), pero no destructiva: pólipos nasales, rinitis, sinusitis alérgica
Otras manifestaciones frecuentes	■ Neuropatía periférica (75%) ■ Vasculitis mesentérica, artromialgias/artritis, afección cardíaca, orquitis/orquiepididimitis, afectación ocular, afección SNC, púrpura, *livedo reticularis,* nódulos y úlceras/necrosis cutánea	■ Neuropatía periférica (10-20%) ■ Púrpura, *livedo reticularis*, nódulos y úlceras/necrosis cutánea. ■ Artromialgias/artritis ■ Vasculitis mesentérica	■ Neuropatía periférica (15%) ■ Afección ocular incluyendo proptosis y ceguera, afección del SNC (8%), artralgias, púrpura y necrosis cutánea	■ Neuropatía periférica (70%) ■ Miocardiopatía restrictiva, afección gastrointestinal (60%), artritis, nódulos cutáneos y subcutáneos, púrpura y lesiones eritematosas maculopapulosas
Exploraciones complementarias	■ ANCA negativos ■ Posible asociación a VHB y VHC ■ Arteriografía de tronco celíaco y arterias renales para visualizar microaneurismas (70%)	■ ANCA positivos 50-70% ■ 60-85% casos p-ANCA/anti-MPO ■ 10-20% casos c-ANCA/anti-PR3	■ ANCA positivos (c-ANCA/anti-PR3) ■ 90% formas generalizadas ■ 40-60% formas localizadas	■ ANCA positivos 50-60% (70% casos p-ANCA/anti-MPO) ■ Eosinofilia (> 10% o > 1.500/µl) ■ Valores elevados de IgE (70%)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; GW: granulomatosis de Wegener; HTA: hipertensión arterial; PAM: poliangeítis microscópica; PMN: polimorfonucleares; ECS: enfermedad de Churg-Strauss; SNC: sistema nervioso central; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

ma de la línea media o linfoma nasal T/NK y las lesiones inducidas por consumo de cocaína (estos pacientes pueden tener ANCA positivos dirigidos frente a la elastasa).

Por último, en el caso de la PAM y de la GW, en el diagnóstico diferencial se deben incluir otras causas de síndrome renopulmonar, especialmente el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Goodpasture, que se caracteriza por la tríada de hemorragia pulmonar, glomerulonefritis con insuficiencia renal progresiva y presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular y alveolar (Ac anti-MBG). Un 10-15% de los pacientes con enfermedad de Goodpasture tiene ANCA antimieloperoxidasa (anti-MPO) positivos y puede cursar con una vasculitis sistémica asociada, lo que modifica su pronóstico y tratamiento. Es importante tener en cuenta que los ANCA pueden ser positivos cuando se determinan mediante inmunofluorescencia indirecta en un grupo heterogéneo de enfermedades distintas de las VNS (cuadro 36.2), generalmente con una patrón perinuclear (p-ANCA). La gran mayoría de estas entidades tiene en común la persistencia de un fenómeno inflamatorio crónico, aunque no siempre de causa autoinmune, y en ellas los autoanticuerpos suelen dirigirse contra antígenos de los neutrófilos distintos de los 2 característicos de las vasculitis asociadas a ANCA, como son la lactoferrina, la catepsina, la elastasa, la proteína incrementadora de la permeabilidad y de la actividad bactericida, la lisozima y la azurocidina. Por eso, cuando se sospecha una vasculitis asociada a ANCA, es imprescindible confirmar mediante técnicas de ELISA que estos van dirigidos a alguna de las 2 especificidades clásicas asociadas a ellas, la proteinasa 3 (PR3) o la mieloperoxidasa (MPO).

CLAVES PARA DIFERENCIAR LAS DISTINTAS VASCULITIS NECROSANTES SISTÉMICAS

El diagnóstico del subtipo de VNS se sustenta en la conjunción de datos clínicos e histológicos con el soporte de las exploraciones complementarias, especialmente la determinación de los ANCA. Como ya se ha comentado, siempre que sea posible es deseable confirmar el diagnóstico mediante biopsia de cualquier tejido afectado, puesto que la única prueba definitiva de la existencia de una vasculitis es su evidencia histológica. La utilidad clínica de unos ANCA positivos en el diagnóstico inicial de una vasculitis es indiscutible pero limitada y siempre muy influenciada por el cuadro clínico del paciente. Por ejemplo, en la GW el valor predictivo de unos c-ANCA/anti-PR3 positivos será muy alto (> 90%) en un paciente que se presenta con sinusitis, compromiso pulmonar y glomerulonefritis, y sustancialmente menor si se presenta en un enfermo que solo tiene una afectación de vía aérea superior. Además, también se ha de tener en cuenta que los ANCA son negativos en un 40% de los pacientes con GW locorregional y en un 10% de los casos con enfermedad generalizada, en un 30% de los pacientes con PAM y en cerca de un 50% de los casos de ECS. Por lo tanto, la negatividad de los ANCA no permite excluir la posibilidad de una VNS. Además, el estatus de los ANCA puede cambiar a lo largo del tiempo y en un paciente con GW en fase inicial locorregional pueden ser negativos y positivizarse cuando la enfermedad se generaliza.

De todas formas, en un paciente con un cuadro clínico compatible y con compromiso vital, si han sido adecuadamente descartadas otras posibilidades, la presencia de unos ANCA positivos con patrón anti-PR3 o anti-MPO son un argumento casi definitivo a favor de la presencia de una VNS, lo que nos ayuda en la decisión de iniciar un tratamiento inmunosupresor enérgico y sin demoras, antes de realizar una biopsia o antes de obtener el resultado, si es que esta ya se ha hecho.

Los principales rasgos diferenciales clínicos, histológicos y analíticos que nos ayudan en el diagnóstico diferencial de los subtipos de VNS se recogen en la tabla 36.1. El American College of Rheumatology (ACR) ha elaborado unos criterios de clasificación de la PAN, GW y ECS (cuadro 36.3) que recogen sus aspectos clinicopatológicos más distintivos.

La PAN es relativamente fácil de diferenciar del resto de VNS por la ausencia de afectación pulmonar y por la negatividad de los ANCA. El patrón de afección renal es también distinto, puesto que en la PAN los vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas) se hallan preservados, a diferencia de lo que ocurre en las otras VNS. Así, en las vasculitis asociadas a ANCA, la afección renal es común en todas ellas y consiste en una glomerulonefritis necrosante con proliferación extracapilar. En cambio, en la PAN solo se afectan las arterias arqueadas e interlobares de los riñones condicionando estenosis (infartos renales) y microaneurismas (hematoma perirrenal por rotura) y no hay glomerulonefritis. Además de los síntomas generales (80%) y las artromialgias/artritis (70%), otros datos frecuentes son: *a)* la neuropatía periférica (75%), habitualmente en forma de mononeuritis múltiple o polineuropatía sensitivomotora; *b)* la afección gastrointestinal (50-60%), generalmente por isquemia mesentérica que cursa con dolor abdominal anginoso, trombosis mesentérica o ulceraciones intestinales que pueden dar lugar a hemorragia digestiva o perforación; *c)* la afectación cardíaca (30-50%) en forma de cardiopatía isquémica por vasculitis de las ramas distales de las coronarias, arritmias, insuficiencia cardíaca y peri-

CUADRO 36.3

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA (ACR) 1990

POLIARTERITIS NODOSA[a]

- Pérdida de peso ≥ 4 kg desde el comienzo de la enfermedad no explicada por otra causa
- *Livedo reticularis*
- Dolor o inflamación testicular
- Mialgias, debilidad o inflamación muscular
- Mononeuropatia o polineuropatia
- Presión arterial diastólica > 90 mmHg de aparición reciente
- Elevación de urea o de la creatinina sérica (> 1,5 mg/dl)
- Presencia del antígeno de superficie o de anticuerpos frente al VHB
- Arteriografía demostrativa (microaneurismas o trombosis)
- Presencia de infiltración por polimorfonucleares en la biopsia de arterias de mediano o pequeño tamaño

GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS (GRANULOMATOSIS DE WEGENER)[b]

- Inflamación nasal u oral: úlceras orales dolorosas o no o secreción nasal purulenta o hemorrágica
- Alteraciones en la radiografía de tórax: nódulos, cavitación o infiltrados no migratorios ni fugaces
- Sedimento urinario con microhematuria (> 5 hematíes/campo) o cilindros hemáticos
- Presencia de inflamación granulomatosa en la biopsia: inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en la región perivascular o extravascular de una arteria o arteriola

VASCULITIS GRANULOMATOSA ALÉRGICA O ENFERMEDAD DE CHURG-STRAUSS[c]

- Historia de asma intrínseca
- Eosinofilia en sangre periférica superior al 10% del recuento leucocitario
- Neuropatía periférica (polineuropatía o mononeuritis múltiple)
- Infiltrados pulmonares migratorios
- Afectación de senos paranasales
- Presencia de infiltración eosinofílica extravascular en la biopsia

[a]La presencia de 3 o más criterios proporciona una sensibilidad del 82,25% y una especificidad del 86,6% para el diagnóstico de la poliarteritis nudosa. [b]La presencia de 2 o más criterios tiene una especificidad del 92% y una sensibilidad del 88,2%. [c]La presencia de 4 o más criterios tiene una especificidad del 99,7% y una sensibilidad del 85%. VHB: virus de la hepatitis B.

carditis; *d)* la afección genital con orquitis (10-20%) u orquiepididimitis por isquemia testicular; *e)* las manifestaciones oftalmológicas (5-10%) pudiendo aparecer epi o escleritis y vasculitis retiniana, y *f)* las manifestaciones cutáneas (50-60%), que incluyen púrpura palpable, *livedo reticularis,* nódulos subcutáneos, úlceras, necrosis cutánea y compromiso isquémico agudo o subagudo de uno o más dedos. El predominio de una lesión cutánea u otra vendrá determinado por la localización del vaso afectado. Así, cuando se afectan las vénulas poscapilares de la dermis observaremos púrpura palpable; si son las arteriolas de la dermis superficial, infartos dérmicos (principalmente en los dedos), y si la vasculitis afecta a vasos más profundos del tejido celular subcutáneo de tamaño pequeño o mediano pueden aparecer lesiones nodulares, úlceras y necrosis cutánea.

Para su diagnóstico histológico se aconseja la biopsia de piel, nervio sural o músculo (gastronecmio). De las diferentes lesiones cutáneas que provoca la PAN, los nódulos son las lesiones en las que con mayor probabilidad puede diagnosticarse la enfermedad. Deben biopsiarse en su centro, con la profundidad suficiente para obtener una muestra de grasa subcutánea, siendo necesario realizar una biopsia en cuña. Es importante tener en cuenta que las biopsias cutáneas en sacabocados *(punch)* no suelen ser útiles para confirmar el diagnóstico, puesto que pocas veces profundizan tanto como para alcanzar a los vasos afectados situados en la dermis profunda o en la grasa subcutánea. Si se biopsia una úlcera, el mejor sitio no es el centro sino el borde. Las lesiones de la isquemia digital rara vez se biopsian, debido a que sus resultados son pobres y a los posibles problemas de cicatrización de la herida. Dado el carácter segmentario de la lesión, una biopsia negativa no excluye el diagnóstico y en ocasiones es necesaria su repetición. Si no es imprescindible, las biopsias de órganos profundos, como el riñón, deben evitarse por el elevado riesgo de hemorragia por rotura de un aneurisma o de desarrollo de una fístula arteriovenosa. Antes de realizarla suele ser de gran ayuda diagnóstica una angiografía selectiva del tronco celíaco y de las arterias renales al poner de manifiesto estenosis, irregularidades de la luz, trombosis y, en particular, microaneurismas característicos (pero no patognomónicos) de la enfermedad, presentes hasta en el 70% de los casos.

Dentro de las vasculitis asociadas a ANCA, la ECS suele ser también fácil de identificar por la historia previa de asma que precede en años a la aparición de las manifestaciones sistémicas y por la presencia de una acusada eosinofilia periférica durante la fase aguda de la enfermedad. Estos pacientes suelen tener también antecedentes de atopia, alergia estacional, rinitis alérgica, sinusitis o poliposis nasal. De hecho, la presencia de asma, eosinofilia, infiltrados pulmonares y datos de afección multisistémica en un paciente con antecedentes de atopia, sugiere el diagnóstico de esta vasculitis. A diferencia de la GW, en los pulmones cursa con infil-

trados migratorios o fugaces y nódulos que no se cavitan siendo muy infrecuente la hemorragia alveolar; no produce lesiones destructivas de vías respiratorias altas y los ANCA generalmente presentan una especificidad p-ANCA/anti-MPO, siendo positivos en un 50-60% de los casos. Otro dato relativamente frecuente y sugestivo de ECS es la afección cardíaca en forma de miocardiopatía restrictiva (20%). La afectación gastrointestinal por vasculitis mesentérica o por infiltración eosinofílica de las paredes del tubo digestivo es mucho más frecuente (60%) que en la GW o la PAM. En cambio, la incidencia de la nefropatía es mucho menor (30%) y esta suele ser de menor gravedad.

La GW se caracteriza por la tríada de afección otorrrinolaringológica, pulmonar y renal. También puede haber neuropatía periférica y compromiso ocular, del sistema nervioso central, sistema digestivo, piel y articulaciones. Aunque suele ser una enfermedad multisistémica, también se han descrito formas limitadas de GW que afectan exclusivamente a las vías respiratorias superiores. La PAM se caracteriza clínicamente por la afección renal y la hemorragia alveolar pulmonar, aunque también puede cursar con otros datos de afección multisistémica, siendo los más frecuentes la neuropatía periférica y la vasculitis digestiva y cutánea. La distinción entre GW y PAM puede resultar sumamente difícil; de hecho, en ocasiones no se consigue sentar un diagnóstico definitivo y solo con el paso del tiempo es posible determinar con exactitud la enfermedad que presenta el paciente. Incluso así, hay datos distintivos que nos ayudan en el diagnóstico diferencial. La GW se asocia con c-ANCA/anti-PR3 mientras que la PAM se asocia con p-ANCA/anti-MPO. El compromiso de vías respiratorias superiores es mucho más frecuente (90%) y grave en la GW que en la PAM (35%); por el contrario, la hemorragia pulmonar es más común en la PAM (20-30%) que en la GW (8%). Los pacientes con GW presentan con mayor frecuencia infiltrados pulmonares difusos no migratorios y nódulos bien delimitados, múltiples, bilaterales y de predominio en campos medios e inferiores, que se cavitan en una tercera parte de los casos. En la GW también es mucho más frecuente el compromiso ocular (60%), bien por efecto directo de la vasculitis o por inflamación granulomatosa retroorbitaria, condicionando proptosis y ceguera por compresión del nervio óptico. Por último, en las biopsias de la GW es posible evidenciar la presencia de granulomas. Para seleccionar la muestra biópsica más idónea conviene tener en cuenta que este patrón histológico típico no siempre se encuentra en cualquier tejido afectado. La biopsia pulmonar abierta es, con mucho, la más rentable (90% de positividades), mientras que la rentabilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial o de las vías respiratorias altas es muy inferior. En la biopsia renal es raro observar granulomas, siendo la lesión renal de la PAM idéntica a la de la GW.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Abril A. Churg-Strauss syndrome: an update. Curr Rheumatol Rep 2011; 13: 489-95.

Berden A, Göçeroglu A, Jayne D, Luqmani R, Rasmussen N, Bruijn JA, et al. Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. BMJ 2012; 16: 344.

Colmegna I, Maldonado-Cocco JA. Polyarteritis nodosa revisited. Curr Rheumatol Rep 2005; 7: 288-96.

Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. Rheum Dis Clin North Am 2010; 36: 545-58.

Jayne D. The diagnosis of vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23: 445-53.

Schilder AM. Wegener's granulomatosis vasculitis and granuloma. Autoimmun Rev 2010; 9: 483-7.

37 TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS NECROSANTES

J.A. GÓMEZ PUERTA

C O N T E N I D O

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis necrosantes forman parte de un grupo de enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas y se caracterizan por inflamación y daño vascular, pudiendoponer el riesgo la vida del paciente. Las vasculitis necrosantes asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) afectan a vasos de pequeño y mediano calibres e incluyen la granulomatosis con poliangeítis (GPA) (previamente conocida como granulomatosis de Wegener), la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (o síndrome de Churg-Strauss [SCS]). La GPA y la PAM pueden presentar diversos síntomas generales y afectación orgánica múltiple, que se caracteriza por la afectación de vías aéreas superiores, afectación pulmonar y afectación renal, fundamentalmente en forma de glomerulonefritis necrosante, que puede llevar a una insuficiencia renal crónica (IRC) terminal.

El SCS puede afectar a cualquier órgano, pero se caracteriza fundamentalmente por asma, afectación cutánea, cardiovascular, renal y del sistema nervioso central (SNC). El SCS típicamente, se caracteriza por una afectación secuencial en 3 fases: una fase prodrómica, una fase eosinofílica y una fase vasculítica.

Por su parte, la poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrosante no asociada a ANCA, que afecta fundamentalmente vasos de pequeño y mediano calibres y suele manifestarse en forma de síntomas generales y afectación orgánica, con compromiso cutáneo, muscular, articular, del sistema nervioso periférico e insuficiencia renal, y suele respetar las vías respiratorias.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD EN LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS

Evaluación de la actividad en la granulomatosis con poliangeítis y la poliangeítis microscópica

Se han utilizado una serie de métodos para evaluar la actividad en las GPA y las PAM. El índice BVAS *(Birmingham vasculitis activity score)* se ha utilizado fundamentalmente en la GPA (BVAS/GPA). El índice BVAS incluye síntomas generales y la afectación de 8 diferentes órganos. En cada órgano, la afectación persistente suma 1 punto y la aparición de un nuevo síntoma o el empeoramiento de un órgano previo suma 2 puntos. El índice BVAS/GPA va desde 0 (o remisión completa) a un máximo de 68. La remisión completa es la meta de la terapia imunosupresora en las GPA y las PAM y se define como la ausencia de actividad de la enfermedad. La remisión renal se define como la ausencia de hematuria, cilindros o proteinuria.

Evaluación de la actividad en el síndrome de Churg-Strauss y la poliarteritis nodosa

En el SCS se han utilizado 2 índices diferentes, incluyendo el índice BVAS y el índice de cinco factores (*five factors score,* FFS), mientras que en la PAN solo se ha estudiado el FFS. La versión mas reciente del FFS incluye: *a)* edad mayor de 65 años; *b)* afectación cardíaca; *c)* afectación gastrointestinal (hemorragis, perforación, infarto o pancreatitis); *d)* insuficiencia renal (concentraciones de creatinina > 1,7 mg/dl), y *e)* ausencia de afectación otorrinolaringológica (su presencia es factor de buen pronóstico). La presencia de cada factor se puntúa con 1 punto. El FFS oscila entre 0 y 2, un índice de 0 es cuando ninguno de los factores está presente, un índice de 1 es cuando 1 factor está presente y un índice de 2 es cuando 2 o más factores están presentes. A mayor puntuación del FFS, peor pronóstico. En la PAN, un FFS = 2 se asocia a un peor pronóstico y la principal causa de muerte es la afectación gastrointestinal.

TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS NECROSANTES

El tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA se divide en terapia de inducción y terapia de mantenimiento. Las recientes recomendaciones del EULAR no fueron hechas para una vasculitis específica y están clasificadas de acuerdo con la forma de afectación de la enfermedad en formas localizadas, formas generalizas y formas graves que amenazan la vida del paciente (tabla 37.1).

TABLA 37.1

Categorías de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de acuerdo con el grupo europeo para el estudio de las vasculitis (EUVAS)

Categoría	Definición
Localizada	Afectación de vías respiratorias superiores y/o inferiores sin evidencia de afectación sistémica ni síntomas constitucionales
Sistémica inicial	Cualquier afectación orgánica que no amenace la vida del paciente
Generalizada	Afectación renal o de cualquier otro órgano que amenace la vida del paciente, con creatinina sérica < 5,6 mg/dl
Grave	Afectación renal o de cualquier otro órgano que amenace la vida del paciente, con creatinina sérica > 5,6 mg/dl
Refractaria	Enfermedad progresiva sin respuesta a los GC y la CFM

CFM: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides.

Tratamiento de la granulomatosis con poliangeítis y la poliangeítis microscópica

Para la terapia de inducción de las vasculitis asociadas a ANCA con enfermedad generalizada se recomienda la combinación del tratamiento con ciclofosfamida (CFM) y glucocorticoides (GC). Se define como enfermedad generalizada la afectación renal o de otro órgano vital con creatinina < 5,6 mg/dl. La combinación de la terapia con CFM más GC induce la remisión de la enfermedad entre un 80 y un 90% de los pacientes y cerca del 75% de los pacientes experimenta remisión completa, que ocurre entre los 2 y los 6 meses tras el inicio del tratamiento. No obstante, tanto con el esquema de CFM oral como con los bolos de CFM se pueden presentar recaídas hasta en el 50% de los pacientes tras 24 meses del tratamiento. Los pacientes con anticuerpos antiproteinasa-3 (anti-PR3) persistentemente positivos y los pacientes con afectación pulmonar tienen mayor riesgo de recaídas.

Se han utilizado 2 esquemas diferentes de inducción con la CFM, un esquema con CFM oral diario y un esquema de bolos mensuales de CFM. Los diferentes esquemas orales e intravenosos (i.v.) se detallan en las tablas 37.2 y 37.3. Datos de ensayos comparativos recientes muestran tasas similares de respuesta para inducir la remisión. No obstante, el esquema con CFM oral tiene la ventaja de menores tasas de recaídas, pero la desventaja de mayores tasas de leucopenia y, probablemente, de infecciones. Debido a su toxicidad se recomienda esquemas de inducción de 4 a 6 meses.

Con respecto a las dosis de GC, aún hay controversia sobre la utilización o no de bolos de metilprednisolona. Se recomiendan dosis de entre 7 y 15 mg/kg, con dosis máximas entre 500 a 1.000 mg/día durante 3 días, especialmente en pacientes con enfermedad grave. Con respecto a las dosis de GC orales se recomiendan esquemas de 1 mg/kg/día (máximo de 60 a 80 mg/día), con un esquema de reducción de dosis tal como se muestra en las tablas 37.2 y 37.3. Se recomienda utilizar tratamiento profiláctico para *Pneumocystis jirovecii* con trimetropima/sulfametoxazol (TMP/SMX) por vía oral a dosis de 160 mg/800 mg 3 veces por semana, en pacientes que requieren dosis sostenidas de GC > 20 mg/día (prednisona o equivalentes). También es importante recordar que los pacientes con dosis altas y sostenidas de GC requieren tratamiento preventivo de osteoporosis con bisfosfonatos y suplementos de calcio.

Tanto la Food and Drug Administration como la European Medicines Agency han aprobado recientemente el uso de la terapia combinada con rituximab (RTX) + GC para el tratamiento de inducción de la GPA y la PAM. El RTX se utiliza con un esquema i.v. de dosis semanales de 375 mg/m^2 durante 4 semanas más GC (metilprednisolona 1.000 mg i.v.) seguido de GC orales, con reducción progresiva de dosis (similar al esquema de la CFM) (tabla 37.3). Dos ensayos aleatorizados demostraron que la terapia con RTX era tan efectiva como la CFM como terapia de inducción en pacientes con GPA y PAM. Por lo tanto, el RTX es una alternativa importante en pacientes con enfermedad grave con intolerancia a la CFM o en pacientes que no deseen tomar CFM debido a sus efectos adversos (infertilidad, alopecia y riesgo de neoplasia, entre otros).

El metotrexato (MTX) es una alternativa eficaz como terapia de inducción en los pacientes con una enfermedad leve a moderada, con creatinina < 2,0 mg/dl y sin signos de enfermedad renal rápidamente progresiva. En este tipo de pacientes, el tratamiento con MTX a dosis entre 20-25 mg/semana por vía oral ha demostrado ser igual de efectivo que la CFM como terapia de inducción. La duración del tratamiento de mantenimiento de las GPA y PAM suele ser de entre 12

TABLA 37.2

Esquema de inducción de remisión con ciclofosfamida y mantenimiento con azatioprina oral en forma continuada

Pacientes entre 18 y 70 años				Pacientes > 70 años			
Tiempo del inicio de la terapia	**Prednisona (mg/kg/día)**	**CFM (mg/kg/día)**	**AZA (mg/kg/día)**	**Tiempo del inicio de la terapia**	**Prednisona (mg/kg/día)**	**CFM (mg/kg/día)**	**AZA (mg/kg/día)**
0	1	2,0	0	0	0,75	1.5	0
1 semana	0,75	2,0	0	1 semana	0,5	1,5	0
2 semanas	0,5	2,0	0	2 semanas	0,4	1,5	0
4 semanas	0,4	2,0	0	4 semanas	0,2	1,5	0
6 semanas	0,33	2,0	0	6 semanas	15 mg/día	1,5	0
8 semanas	0,28	2,0	0	8 semanas	12 mg/día	1,0	0
10 semanas	0,25	2,0	0	10 semanas	12 mg/día	1,0	0
3 meses	15 mg/día	2,0	0	3 meses	10 mg/día	1,0	0
4 meses	12,5 mg/día	1,5	0	4 meses	10 mg/día	1,0	0
5 meses	10 mg/día	0	2,0	5 meses	7,5 mg/día	0	1,5
6 meses	10 mg/día	0	2,0	6 meses	7,5 mg/día	0	1,5
12 meses	7,5 mg/día	0	2,0	12 meses	5 mg/día	0	1,5
15 meses	5 mg/día	0	2,0	15 meses	5 mg/día	0	1,5
18 meses	2,5 mg/día	0	1,5	18 meses	5 mg/día	0	1
21 meses	0	0	1,5	21 meses	5 mg/día	0	1
24 meses	0	0	1,0	24 meses	0	0	0,5
30 meses	0	0	0	30 meses	0	0	0

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida.

TABLA 37.3

Protocolo propuesto para la inducción de remisión con bolos de ciclofosfamida (CFM) en pacientes entre 18 a 60 años de edad*

Tiempo iniciode la terapia	Prednisona (mg/kg/día)	Número de bolos de CFM	CFM (mg/kg/día)	AZA (mg/kg/día)
0	1	1	15 mg/kg i.v.	0
1 semana	0,75	0	0	0
2 semanas	0,5	2	15 mg/kg i.v.	0
4 semanas	0,4	3	15 mg/kg i.v.	0
7 semanas	0,33	4	15 mg/kg i.v. u oral	0
10 semanas	0,25	5	15 mg/kg i.v. u oral	0
13 semanas	15 mg/día	6	15 mg/kg i.v. u oral	0
16 semanas	12,5 mg/día	7	15 mg/kg i.v. u oral	0
19 semanas	12,5 mg/día	8	15 mg/kg i.v. u oral	0
22 semanas	10 mg/día	9	15 mg/kg i.v. u oral	0
26 semanas	10 mg/día	10	15 mg/kg i.v. u oral	0
28 semanas	10 mg/día	0	0	2,0
9 meses	7,5 mg/día	0	0	2,0
12 meses	5 mg/día	0	0	1,5
15 meses	2,5 mg/día	0	0	1,5
18 meses	0	0	0	1,5
24 meses	0	0	0	1,0
30 meses	0	0	0	0

*En el estudio CYCLOPS (Ann Intern Med 2009; 150: 670-80), en los pacientes entre 60-70 años se utilizaron dosis ajustadas de ciclofosfamida con reducciones de 2,5 mg/kg por bolos y en > 70 años reducciones de 5 mg/kg por bolos. Para los pacientes con concentraciones de creatinina entre 3,4-5,7 mg/dl se recomienda reducir 2,5 mg/kg por bolos. AZA: azatioprina; i.v.: intravenosos.

a 18 meses. Para los pacientes con mayor riesgo de recaída (p. ej., anti-PR3 positivos) se recomiendan esquemas de 24 meses. Para la terapia de mantenimiento se recomienda la azatioprina (AZA), con dosis iniciales de 2 mg/kg/día y posterior reducción progresiva de dosis (tabla 37.3). Una alternativa de eficacia similar para la terapia de mantenimiento es el MTX a dosis de 0,3 mg/kg/semana, con aumentos progresivos de 2,5 mg/kg/semana hasta dosis máximas de 25 mg/semana, con especial precaución en pacientes con IRC. La leflunomida (10-20 mg/día) es un alternativa para los pacientes con intolerancia o efectos adversos al MTX. Un estudio reciente que comparó la eficacia del micofenolato de mofetilo (MMF) frente a AZA como terapia de mantenimiento mostró tasas más elevadas de recaídas en los pacientes tratados con MMF. Con respecto a la terapia de mantenimiento con RTX, datos recientes demuestran que los esquemas que utilizan retratamiento fijo de RTX reducen las recaídas a menos del 10% al año. Cabe destacar que el tratamiento con GC en la fase de mantenimiento debe mantenerse, al menos, durante 24 meses. En la figura 37.1 se propone un algoritmo de tratamiento para las GPA y las PAM.

Tratamiento del síndrome de Churg-Strauss

Los GC sistémicos son la piedra angular en el tratamiento del SCS. Para los pacientes con evidencia de vasculitis sistémica se recomiendan dosis de GC de entre 0,5-1,5 mg/kg/día. Se recomiendan dosis altas para los pacientes con enfermedad grave (riesgo de insuficiencia respiratoria, afectación cardíaca, glomerulonefritis y neuropatías). Para aquellos con afectación multiorgánica se recomiendan bolos de metilprednisolona (1 g/día por 3 días) seguidos de un esquema de reducción de dosis similar al propuesto en la GPA y PAM. Se recomienda terapia combinada de CFM + GC en pacientes con FFS de 2 o en aquellos con FFS de 1, pero con afectación cardíaca o afectación del SNC. Para los pacientes con FFS de 0 es suficiente el tratamiento con GC en monoterapia. La terapia de mantenimiento en el SCS debe continuarse al menos durante 12-18 meses. Habitualmente se utiliza la AZA a dosis similares

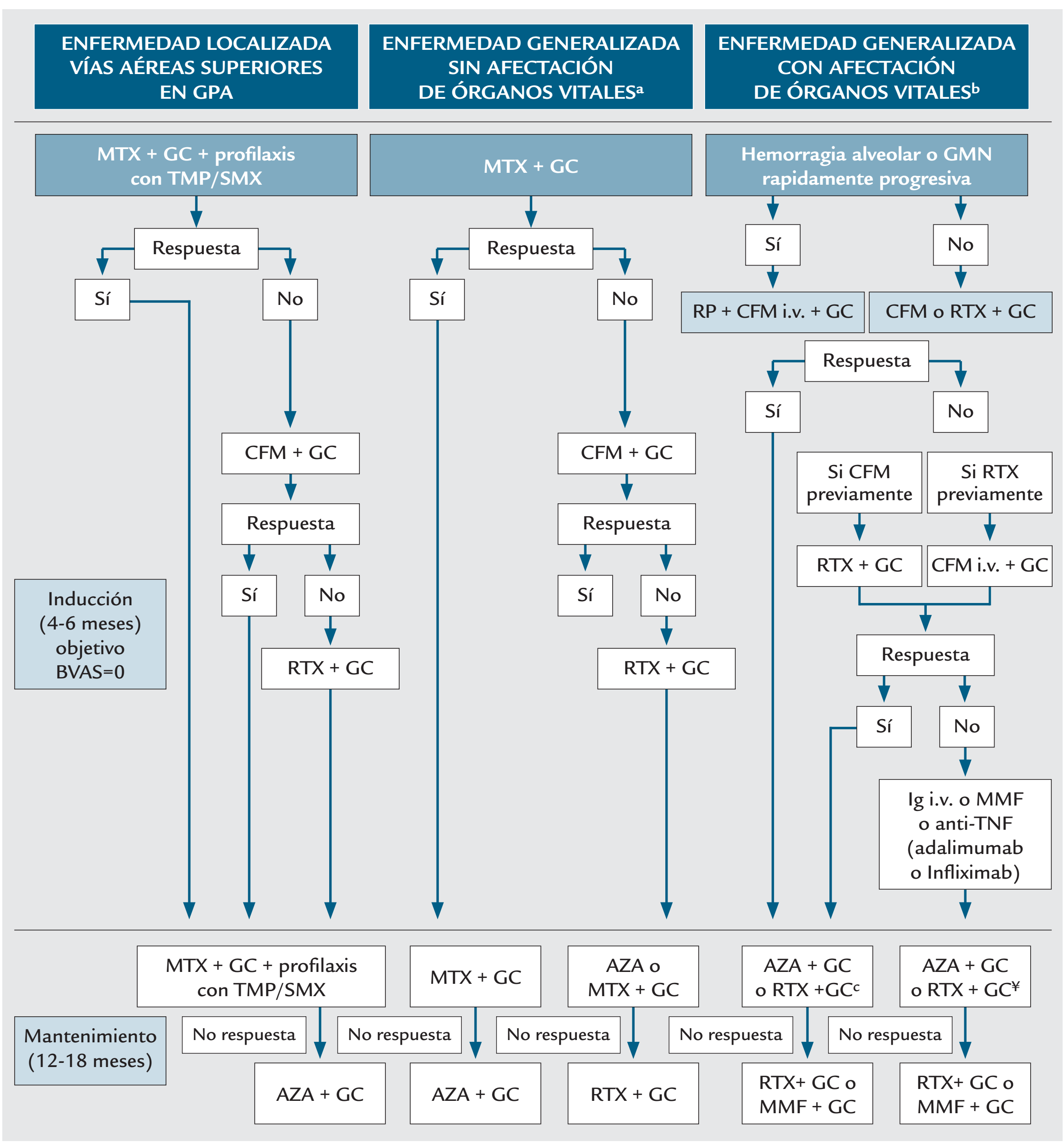


FIGURA 37.1 ■ **Algoritmo de tratamiento de las granulomatosis con poliangeítis (GPA) y la poliangeítis microscópica (PAM).** [a]Las manifestaciones de órganos no vitales incluyen la afectación cutánea, del sistema nervioso periférico, los síntomas constitucionales y los musculosqueléticos. [b]Las manifestaciones de órganos vitales incluyen la afectación renal, la pulmonar, la ocular grave, la cardíaca, la del sistema nervioso central y la gastrointestinal. [c]Los pacientes tratados con rituximab en la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con azatioprina o con dosis semestrales de rituximab de 500 mg.
AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; MMF: micofenolato mofetil; RP: recambios plasmáticos; RTX: rituximab.

que para las GPA/PAM, teniendo especial cuidado de ajustar las dosis en pacientes con IRC. La AZA debe iniciarse unas 2 semanas después de terminar el tratamiento con CFM controlando las cifras de leucocitos. En pacientes con FFS de 1 y enfermedad menos grave se puede realizar la terapia de mantenimiento con MTX con dosis orales crecientes hasta dosis máximas de 20-25 mg/semana. De igual manera se puede usar leflunomida como alternativa en pacientes con toxicidad o intolerancia al MTX.

Tratamiento de la poliarteritis nodosa

Cerca de la mitad de los pacientes con PAN leves (síntomas constitucionales, artralgias, anemia y función renal normal) pueden tratarse con GC en monoterapia (1 mg/kg/día, dosis máxima de 60-80 mg/día). Posteriormente se debe seguir un esquema de reducción de dosis de GC (5-10 mg/semana) hasta una dosis de 20 mg/día. Posteriormente, reducciones de dosis de 1 mg/semana hasta completar aproximadamente 9 meses de tratamiento. Para los pacientes con PAN moderadas o graves (p. ej., insuficiencia renal, isquemia mesentérica, mononeuritis múltiple) se recomienda terapia combinada con CFM oral (1,5-2 mg/kg/día) + GC, con reducción progresiva de dosis a 2,5-5 mg/semana hasta dosis de 20 mg/día y, posteriormente, reducción similar a las formas leves. En algunos casos con afectación cutánea refractaria a GC puede ser útil el tratamiento con MTX (20-25 mg/semana).

Para los pacientes con manifestaciones que amenacen la vida o con una mononeuritis múltiple se sugieren bolos de metilprednisolona (15 mg/kg/día) durante 3 días. Para pacientes con intolerancia a la CFM oral se recomiendan bolos mensuales de CFM (600-750 mg/m^2) durante un máximo de 9-12 meses. En pacientes con IRC se deben utilizar dosis < 500 mg/m^2. Para aquellos que requieran terapia inicial con CFM se recomienda continuar con una terapia de mantenimiento con AZA (2 mg/kg) durante 6-9 meses adicionales, similar a como se hace en las vasculitis asociadas a ANCA. Los pacientes con PAN asociada a virus de la hepatitis B deben recibir dosis altas de GC, seguidas de terapia combinada con recambios plasmáticos (4 sesiones cada semana por 3 semanas) y terapia antiviral (lamivudina 100 mg/día), con el fin de prevenir el desarrollo de hepatitis crónica y de reducir la mortalidad. Se puede considerar la PAN como una enfermedad monofásica que tiende a no recurrir una vez se induce la remisión. No obstante, las recaídas son mas frecuentes en la PAN asociada a hepatitis B.

SITUACIONES ESPECIALES

Afectación de vías aéreas superiores localizada en la granulomatosis con poliangeítis

Para los pacientes con afectación únicamente de las vías aéreas superiores se recomienda el tratamiento con MTX + GC. Adicionalmente se recomienda tratamiento durante la fase de inducción y mantenimiento con dosis profilácticas de TMP/SMX, con el fin de prevenir la neumonía por *P. jirovecii* y, adicionalmente, la posibilidad de reducir el riesgo de recaídas.

Para los pacientes con afectación subglótica de inicio (especialmente las estenosis) se recomienda tratamiento intralesional localizado con metilprednisolona y dilataciones mecánicas. También se han utilizado implantes de silicona o resección con láser en casos refractarios. Algunos pacientes con cuadros graves pueden requerir tratamiento con CFM y GC sistémicos. Los corticoides inhalados pueden ayudar a reducir la dosis de GC sistémicos.

Afectación renal grave y hemorragia alveolar

Los pacientes con afectación renal grave, aquellos con la presencia concomitante de anticuerpos antimembrana basal glomerular y aquellos con hemorragia alveolar deben recibir tratamiento con sesiones de recambio plasmático, además de la terapia convencional con CFM y GC i.v. La terapia con recambios plasmáticos en pacientes con IRC avanzada (creatinina > 5,7 mg/dl) demostró reducir la progresión hacia IRC terminal, pero la reducción de las tasas de mortalidad fueron similares a las que alcanza el tratamiento convencional con CFM (tasas de alrededor del 25%).

Tratamiento de vasculitis necrosantes refractarias

Según el consenso del grupo EUVAS, se define como enfermedad refractaria si cumple una de las siguientes características: *a)* persistencia de la actividad de la enfermedad o su aumento tras 4 semanas de tratamiento con CFM y GC; *b)* falta de respuesta, definida como solo un 50% de reducción de los índices de actividad de la enfermedad y/o falta de respuesta de al menos 1 dominio tras 4-6 semanas de tratamiento, y *c)* enfermedad crónica persistente, definida como la presencia de al menos 1 de los 3 mayores dominios del BVAS, tras 8 semanas de tratamiento. En los estudios aleatorizados de RTX, el tratamiento con RTX fue superior a la terapia estándar con CFM para el tratamiento de la enfermedad refractaria y adicionalmente fue eficaz como ahorrador de GC. Es importante destacar que la duración a la respuesta al RTX es variable en cada paciente y que las manifestaciones granulomatosas tienen peores tasas de respuesta. Otras alternativas para los pacientes con enfermedad refractaria son las inmunoglobulinas i.v., con dosis mensuales de 400 mg/kg/día durante 5 días, especialmente en pacientes con infecciones recurrentes, el MMF a dosis de 2,0-3,0 g/día y los anticuerpos monoclonales frente al TNF-α (adalimumab o infliximab) a dosis similares a las utilizadas en la artritis reumatoide. Están en marcha estudios con otras terapias biológicas, como el abatacept o el alemtuzumab en la GPA y el mepolizumab en el SCC, con resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. JAMA 2007; 298: 655-69.

Bratt MD. Management of medium and small vessel vasculitis, including antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. En: Weisman MH, Weinblatt ME, Louie JS, Van Vollenhoven R. Targeted treatment of the Rheumatic diseases. Philadelphia, Saunders, 2010.

Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. Chest 2009 ;136: 1101-11.

Gómez-Puerta JA, Quintana LF, Stone JH, Ramos-Casals M, Bosch X. B-cell depleting agents for ANCA vasculitides: a new therapeutic approach. Autoimmun Rev 2012 ;11: 646-52.

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 310-7.

Silva-Fernández L, Loza E, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, et al; from the Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review. Semin Arthritis Rheum 2014; 43: 542-57.

Página deliberadamente en blanco

38 VASCULITIS DE VASO GRANDE. ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

V.M. MARTÍNEZ-TABOADA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la última conferencia de consenso para la nomenclatura de las vasculitis, se considera como vasculitis de vaso grande (VVG) a las que afectan con mayor frecuencia a este tipo de vasos, aunque también pueden afectar a vasos medianos o incluso pequeños. Los 2 síndromes fundamentales son la arteritis de células gigantes (ACG) y la arteritis de Takayasu (ATk). Aunque otras enfermedades pueden afectar también a los vasos grandes (p. ej., la enfermedad de Behçet o el síndrome de Cogan), este Capítulo se centrará en el diagnóstico y tratamiento de las 2 principales vasculitis incluidas en este grupo, y especialmente en la ACG, ya que es una de las vasculitis más frecuentes en nuestro medio. Las recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento estarán basadas en las elaboradas por EULAR en 2011 *(nivel de evidencia y fuerza de la recomendación)*. Tanto la ACG como la ATk son vasculitis que afectan de forma predominante a la aorta y sus ramas principales, aunque la ACG tiene una predilección especial por las arterias carotídeas y vertebrales. Aunque desde un punto de vista histopatológico son indistinguibles y las 2 afectan de forma predominante a mujeres, hay 2 aspectos epidemiológicos clave que las distinguen. Por un lado, la edad de aparición, típica de pacientes jóvenes (por debajo de 40 años) en la ATk y de individuos de edad más avanzada (edad media de aparición en torno a los 70 años) en la ACG. Por otra parte, el predominio en determinadas razas: la ATk es más frecuente en la asiática y la ACG en pacientes de raza blanca. Las principales diferencias y similitudes entre ambos tipos de vasculitis se muestran en la tabla 38.1.

DIAGNÓSTICO DE LAS VASCULITIS DE VASO GRANDE

Arteritis de células gigantes (fig. 38.1)

En el contexto clínico de un paciente con sospecha de ACG, la presencia de alteraciones analíticas demostrativas de una reacción de fase aguda florida apoyará el diagnóstico de presunción. En la mitad de los casos hay anemia con características de proceso inflamatorio crónico. Entre un 25-40% de los pacientes presenta anomalías en las pruebas de función hepática (elevación discreta de la fosfatasa alcalina y las transaminasas). El dato analítico más característico es la elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG). De hecho, uno de los criterios de clasificación propuestos por el American College of Rheumatology (ACR) es una VSG superior a 50 mm/1 h. Aunque se han publicado casos aislados y pequeñas series de pacientes con VSG normal, realmente una VSG normal en la ACG es una situación excepcional.

TABLA 38.1

Semiología de las vasculitis de vaso grande (VVG). Diferencias y similitudes entre la arteritis de células gigantes (ACG) y la arteritis de Takayasu (ATk)

	ACG	ATk
Ratio mujer/varón	3/2	7/1
Edad de inicio	> 50 años	< 40 años
Ancestro	Europeo	Asiático
Manifestaciones comunes ■ Extravasculares ■ Vasculares	■ Fiebre. Astenia, anorexia, pérdida de peso ■ Alteraciones visuales ■ Fenómeno de Raynaud. Carotidinia. Claudicación intermitente ■ Soplos vasculares. Asimetría de pulsos y presión arterial ■ Insuficiencia aórtica. Rotura/disección aneurisma. ACVA. Cardiopatía isquémica	
Manifestaciones diferenciales		
■ Extravasculares		■ Eritema nodoso
■ Articulares	■ Polimialgia reumática. Edema distal con fóvea. Artritis	
■ Vasculares	■ Manifestaciones craneales típicas: cefalea, claudicación mandibular, alteraciones arteria temporal, hiperestesia cuero cabelludo	■ HTA (renovascular) ■ Síncope, mareo ■ Insuficiencia cardíaca ■ Angina intestinal
Respuesta al tratamiento con corticoides	Excelente	Excelente
Evolución	Autolimitada/crónica	Crónica
Necesidad de cirugía	Rara	Frecuente

HTA: hipertensión arterial.

Biopsia de arteria temporal

El diagnóstico de ACG se basa en la demostración de las lesiones vasculíticas características en la biopsia de arteria temporal (AT). La biopsia debe realizarse siempre que sea posible, pero no debe suponer un retraso en el tratamiento del paciente si la sospecha de la enfermedad es alta. El tratamiento con dosis altas de corticoides no tiene por qué afectar al resultado de la biopsia si esta se realiza en un tiempo razonable (< 2 semanas). Se debe realizar la biopsia de un segmento amplio de la AT (3-5 cm) y elegir la que sea más anormal a la exploración. Si la biopsia es negativa y se mantiene un alto índice de sospecha se puede realizar biopsia de la AT contralateral, aunque esta práctica no está recomendada de forma rutinaria *(nivel de evidencia 3, fuerza de la recomendación C)*. No hay un criterio generalmente aceptado acerca de cuándo realizar biopsia de AT en pacientes con polimialgia reumática. Recientemente se ha demostrado que en los pacientes con síntomas polimiálgicos clásicos de edad menos avanzada (menores de 70 años) y sin síntomas craneales sugestivos de ACG, las posibilidades de presentar una arteritis son tan bajas que en ellos no es necesario realizar la biopsia de AT. Los criterios de clasificación propuestos por el ACR (véase Cap. 70), como su nombre indica, son criterios de clasificación, pero en ningún caso deben sustituir a la realización de biopsia de AT para el diagnóstico. El diagnóstico diferencial con otras vasculitis, como la poliarteritis nodosa o la granulomatosis con poliangeítis (Wegener), suele ser sencillo y se fundamentará en la diferencia de los órganos afectados, marcadores serológicos (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo) y la distinta histopatología.

Estudios de imagen

Durante los últimos años, diversas técnicas de imagen se han estudiado, no solo para el diagnóstico sino para la monitorización de la actividad y del desarrollo de posibles complicaciones en pacientes con ACG. Tras los estudios iniciales de Schmidt et al sobre la utilidad de la ecografía Doppler (eco-Doppler) en pacientes con sospecha de ACG, la amplia disponibilidad de esta técnica junto con su perfeccionamiento ha hecho que se convierta en una exploración rutinaria en muchos centros. Las anormalidades ecográficas descritas fueron alteraciones en el flujo arterial, estenosis, oclusiones y un halo hipoecoico rodeando la luz del vaso. La aparición del signo del halo se considera muy específico de ACG. Además, la eco-Doppler puede ser de utilidad para guiar la biopsia de AT, e

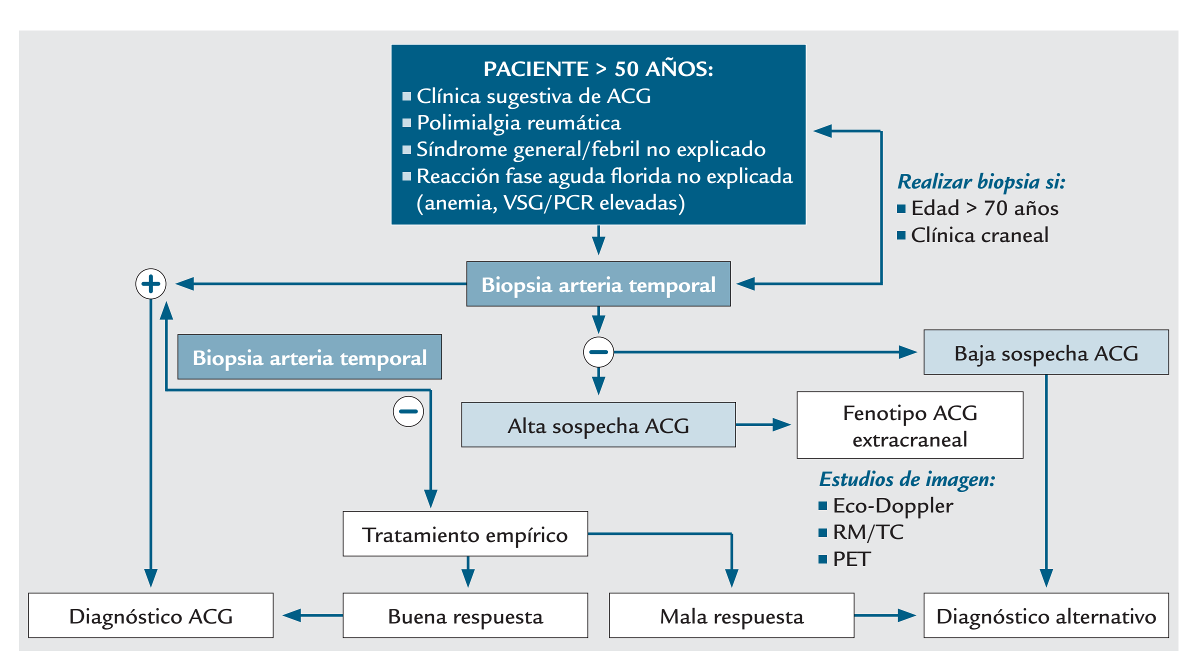


FIGURA 38.1 ■ Algoritmo diagnóstico en un paciente con sospecha de arteritis de células gigantes (ACG). Si la biopsia de arteria temporal (BAT) inicial no muestra signos histológicos de ACG y la sospecha continúa siendo alta puede ser que nos encontremos ante un falso negativo de la BAT. En este caso tenemos varias opciones. La primera realizar una BAT contralateral (no está recomendada de forma rutinaria), que puede ser de utilidad en casos seleccionados. La rentabilidad diagnóstica con esta segunda BAT aumenta un 5%. En pacientes con ACG en los que predomina la afectación extracraneal, la rentabilidad de la BAT es baja y, en estos pacientes, son de especial utilidad las técnicas de imagen de los vasos extracraneales. Por último, y si la sospecha clínica es alta aunque la BAT sea negativa, puede hacerse una prueba terapéutica con corticoides. En caso de respuesta adecuada y de ausencia de otra enfermedad concomitante durante la evolución puede realizarse también un diagnóstico de ACG. PCR: proteína C reactiva; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

incluso la realización de eco-Doppler seriada podría ser de utilidad para valorar la respuesta al tratamiento. La afectación de las ramas proximales de la aorta también se ha estudiado mediante eco-Doppler arterial. Un subgrupo de pacientes con ACG, cercano al 30%, presenta afectación ecográfica de arterias extracraneales. Estos pacientes son preferentemente mujeres con una edad inferior a la media, que se tarda más en diagnosticar por presentar raramente cefalea, claudicación mandibular o clínica ocular. Así, la realización rutinaria de eco-Doppler de arterias extracraneales en pacientes con clínica sugestiva de vasculitis, aunque no presenten manifestaciones intracraneales, es de utilidad para diagnosticar un número significativo de ACG que pueden pasar desapercibidas. Comparada con la resonancia magnética (RM) de 3-teslas (3T), la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la eco-Doppler es discretamente inferior, pero aporta la ventaja de la rapidez, accesibilidad y menor coste. Aunque la eco-Doppler arterial sigue posicionándose como una técnica útil, no invasiva y barata, tanto para la evaluación de la afectación craneal como de la extracraneal, algunos autores siguen cuestionando su utilidad, y no debe sustituir a la confirmación histológica. La RM permite valorar adecuadamente la anatomía vascular y los cambios inflamatorios que se observan en la pared del vaso. Además, con una única exploración y de forma no invasiva, se pueden evaluar todas las arterias craneales superficiales y los cambios inflamatorios que ocurren en la pared vascular, y sirve de referencia para localizar el segmento vascular afectado y así poder biopsiar la zona con mayor rentabilidad diagnóstica. La combinación de la angio-RM con la RM de alta resolución permite evaluar de forma simultánea tanto los vasos craneales como los extracraneales. Su principal utilidad es descartar la afectación de grandes vasos en forma de aortitis, disección aórtica o aneurismas, y su papel para el seguimiento y monitorización terapéutica de estos pacientes es controvertido por el escaso número de estudios. La visualización por tomografía por emisión de positrones (PET) de la captación elevada de ^{18}fluorodesoxiglucosa (FDG) presente en vasos inflamados puede ser útil en el diagnóstico de las VVG. En VVG, una de las principales limitaciones de la PET es su escasa capacidad para valorar las arterias cercanas al cerebro y

los riñones, pues la captación de FDG elevada en estos órganos hace imposible la visualización de las arterias temporales y renales. La FDG-PET es un método sensible para el diagnóstico de ACG, pero poco válido para el seguimiento y respuesta al tratamiento. En pacientes con ACG, la arteriografía puede mostrar estenosis u oclusiones en la arteria subclavia, axilar o en ramas proximales de la aorta, las arterias de miembros inferiores están menos frecuentemente afectadas. Sin embargo, debido a la disponibilidad de otras técnicas de imagen menos invasivas su uso es muy limitado.

Arteritis de Takayasu

El diagnóstico de ATk debe considerarse en cualquier mujer joven que se presente con clínica demostrativa de claudicación en extremidades, alteraciones visuales, síncope o angina, especialmente en el contexto de hipertensión arterial (HTA), soplos arteriales o pérdida de pulsos. En las primeras fases, alrededor de la mitad de los casos presenta anemia moderada con caracteres de proceso inflamatorio crónico. También puede aparecer trombocitosis y una elevación moderada de la VSG. La VSG tiene una utilidad limitada, ya que hasta un tercio de los casos con enfermedad activa va a tener una VSG normal y, por otra parte, un porcentaje significativo de los pacientes en remisión va a continuar con la VSG elevada. Basándose en las características clínicas y radiológicas, el ACR ha propuesto unos criterios de clasificación que se exponen en el Capítulo 70. La ATk debe diferenciarse de las infecciones (sobre todo la tuberculosis, la sífilis y los aneurismas micóticos) y las enfermedades congénitas (Marfan, Ehlers-Danlos) que, a menudo, producen aneurismas y no estenosis. Otros síndromes que pueden confundirse (Cogan, sarcoidosis, Behçet, ACG, o Kawasaki) presentan una serie de características distintivas que permiten una fácil diferenciación de la ATk. El diagnóstico puede ser especialmente difícil en determinados casos de displasia fibromuscular.

Estudios de imagen

Como no hay una prueba diagnóstica definitiva para su diagnóstico, en los pacientes con sospecha de ATk se recomienda una cuidadosa valoración clínica y de imagen en un servicio con experiencia en el manejo de este tipo de procesos *(nivel de evidencia 3, fuerza de la recomendación C)*. La angiografía digital es la técnica "*gold standard*" para el diagnóstico de la ATK. El hallazgo más común, en fases tempranas de la enfermedad, es el estrechamiento de la luz vascular en zonas cercanas a la salida de las principales ramas de la aorta, lo cual suele preceder a la aparición de estenosis, oclusiones o aneurismas. Una de las características típicas de la ATk es la presencia de lesiones parcheadas, donde las estenosis y los aneurismas se intercalan con segmentos vasculares inalterados. La principal limitación de la angiografía es su nula capacidad para detectar alteraciones de la pared vascular que aparecen en fases más precoces. Además, al tratarse de una técnica invasiva, con un riesgo no despreciable de complicaciones isquémicas que precisa una elevada exposición a radiaciones y contrastes ionizados, la aparición de nuevos métodos no invasivos ha limitado su uso. En la actualidad, en los casos en los que hayan datos de isquemia y se consideré la posibilidad de angioplastia y/o colocación de *stents,* la arteriografía es la técnica de elección. En los demás casos, se deben considerar inicialmente otras técnicas menos invasivas. La eco-Doppler es más sensible que la angiografía en las fases iniciales de la ATk debido a su capacidad para detectar engrosamiento de la pared arterial antes de que aparezcan los cambios típicos de estenosis y/o dilatación arterial. La angio-RM permite evaluar las deformidades y/o el grosor en la pared arterial, definir la presencia de trombos murales y aneurismas, así como apreciar la lesión valvular y la extensión de la circulación colateral. Estas 2 técnicas han mostrado que pueden ser de utilidad en el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento. La TC puede valorar cambios patológicos en la aorta y grandes vasos. Comparada con la angiografía, la angio-TC nos permite evaluar, además, los cambios típicos que ocurren en la luz vascular y el adelgazamiento de la pared del vaso que aparece en la fase preestenótica de la ATK. En fases tardías, con angio-TC se puede visualizar la presencia de calcificaciones vasculares extensas, estenosis, oclusiones o aneurismas. Su escasa capacidad para mostrar vasos de pequeño calibre, su menor resolución frente a la eco-Doppler junto a la necesidad de someter al paciente a una radiación excesiva, han limitado el uso de la TC y la angio-TC frente a otras pruebas de imagen. El uso de FDG-PET en pacientes con ATk muestra también resultados discordantes. En el momento actual, el diagnóstico de VVG no puede basarse únicamente en los datos de la PET, aunque puede considerarse una técnica complementaria de utilidad en casos seleccionados.

TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS DE VASO GRANDE

Siempre que el régimen de tratamiento inicial esté basado en corticoides a dosis altas, estén asociados o no a inmunosupresores o a terapia biológica, tomaremos una serie de medidas adicionales en todos los pacientes. Además de la prevención de la osteoporosis, se deberán adoptar las medidas de prevención de infecciones recomendadas para pacientes con enfermedades infla-

matorias crónicas (cribado de tuberculosis, vacunación, profilaxis de infección por *Pneumocystis*).

Arteritis de células gigantes

Tratamiento inicial con glucocorticoides

En pacientes con alta sospecha de ACG, especialmente si hay manifestaciones isquémicas, se recomienda iniciar de forma inmediata tratamiento con dosis altas de corticoides para inducir la remisión de la enfermedad *(nivel de evidencia 3, fuerza de la recomendación C)*. La ACG responde muy bien al tratamiento con corticoides, administrados inicialmente en dosis única diaria o en 3 dosis al día. No debe utilizarse terapia a días alternos. Generalmente, 45 mg diarios de prednisona o equivalente son suficientes en la mayoría de los pacientes. Si bien es cierto que la amaurosis se puede prevenir con un tratamiento esteroideo correcto, una vez que la pérdida de visión se ha instaurado, las posibilidades de mejoría clínicamente significativa son escasas. El factor fundamental en la respuesta terapéutica es la precocidad del tratamiento, que debe iniciarse dentro de las primeras 24 h para disponer de alguna posibilidad de recuperación. Aunque no se ha demostrado de forma concluyente, el tratamiento con bolos de metilprednisolona (0,5-1 g/día intravenosos durante 3 días consecutivos) puede ser de utilidad en pacientes con manifestaciones isquémicas si se usa de forma precoz. Por otra parte, y aunque los datos tampoco han sido confirmados posteriormente, en pacientes con ACG sin manifestaciones isquémicas graves, el tratamiento inicial con bolos de metilprednisolona, podría asociarse con una menor necesidad de corticoides a largo plazo y una mayor tasa de remisión. La ACG es un proceso autolimitado y la mayor parte de los enfermos precisa tratamiento durante 1 a 2 años, aunque en algunos casos es necesario prolongarlo durante más tiempo. A pesar de que no hay una pauta de descenso de los corticoides universalmente aceptada, el objetivo es llegar a una dosis de prednisona de 10-15 mg/día a los 3 meses de iniciar el tratamiento y, posteriormente, disminuir más lentamente (a razón de 1 mg de prednisona al mes) hasta la suspensión completa.

Tratamiento en pacientes con enfermedad refractaria

La incidencia de recidivas varía de unas series a otras (pudiendo llegar hasta el 70%), pero en raras ocasiones se acompaña de manifestaciones isquémicas graves. En un porcentaje no despreciable de pacientes no es posible disminuir la dosis de prednisona a un rango con escaso riesgo de iatrogenia. Además, algunos de estos pacientes presenta comorbilidades previas (p. ej., diabetes mellitus u osteoporosis grave) que limitan el uso de corticoides durante períodos prolongados. El grupo de expertos de EULAR recomienda considerar el uso de agentes inmunosupresores como terapia coadyuvante *(nivel de evidencia 1A, fuerza de la recomendación B)*. En este caso podrían añadirse fármacos como azatioprina, leflunomida o ciclofosfamida, entre otros. Ninguno de ellos se ha utilizado en grupos amplios de pacientes ni en estudios prospectivos, por lo que la experiencia es más bien anecdótica. Hasta el momento, el único fármaco que ha demostrado cierta efectividad ha sido el metotrexato. En un metaanálisis de 3 ensayos clínicos con metotrexato (con una dosis de 10-15 mg/semana) se ha demostrado un cierto efecto beneficioso sobre la reducción del número de recidivas y de la dosis acumulada de corticoides. En un número limitado de pacientes con ACG refractaria, la terapia con etanercept ha demostrado su posible utilidad como agente ahorrador de corticoides. A la espera de la realización de los ensayos clínicos adecuados, otros agentes biológicos, como los agentes anti-IL6 (tocilizumab) y anti-IL1 o el bloqueo de la coestimulación (abatacept), pueden representar una opción en este grupo de pacientes.

Prevención y tratamiento de complicaciones

Aunque hay datos contradictorios, la supervivencia global de la ACG a largo plazo parece similar a la de la población de la misma edad. Sin embargo, la mortalidad debida a las complicaciones vasculares es más frecuente en la ACG. Debido a que los pacientes con ACG presentan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones cardiovasculares, las recomendaciones EULAR sugieren añadir dosis bajas de aspirina a todos los pacientes *(nivel de evidencia 3, fuerza de la recomendación C)*. Sin embargo, esta recomendación está basada en algunos estudios retrospectivos sin un diseño adecuado. Parece razonable asociar aspirina en los pacientes en los que esté indicado por la presencia de factores de riesgo vascular concomitante y en aquellos en los que han ocurrido episodios isquémicos. Debido a la elevada incidencia de aneurismas aórticos (especialmente en aorta torácica), algunos autores recomiendan la realización de TC toracoabdominal o bien ecografía abdominal y ecocardiografía y radiografía de torax, de forma periódica.

Arteritis de Takayasu

El tratamiento inicial recomendado consiste en prednisona a dosis de 1 mg/kg/día (45-60 mg/día). Con este tratamiento se consigue la remisión en aproximadamente un 60% de los pacientes. Para los pacientes que no pueden ser controlados con esteroides, o que precisan una dosis excesivamente alta, se recomienda asociar metotrexato (15-20 mg/semana) o bien azatioprina (2 mg/kg/día) (*nivel de evidencia 3, fuerza de la recomendación C*). Con esta pauta se ha conseguido el control de la enfermedad hasta en un 80% de los pacientes. Otros inmunosupre-

sores como micofenolato o leflunomida se han utilizado en pequeñas series de pacientes. La pauta clásica con esteroides y ciclofosfamida se reserva para pacientes que no respondan a la terapia anterior. La terapia anti-TNF ha mostrado su posible utilidad como agente ahorrador de corticoides. A la espera de la realización de los ensayos clínicos adecuados, otros agentes biológicos, como los agentes anti-IL6 (tocilizumab) o el bloqueo de la coestimulación (abatacept), pueden representar una opción prometedora.

Hasta un 70% de los pacientes con ATk pueden precisar durante la evolución de la enfermedad procedimientos intravasculares y/o cirugía vascular reconstructiva. En estos pacientes se recomienda realizar este tipo de intervenciones durante las fases de inactividad de la enfermedad y en centros de referencia con experiencia en este tipo de vasculitis (*nivel de evidencia 3, fuerza de la recomendación C*). La angioplastia transluminal percutánea está indicada fundamentalmente en la HTA secundaria a estenosis de la arteria renal, habiéndose comunicado resultados favorables en un 75% de los pacientes. En los enfermos con isquemia sintomática que no responden al tratamiento médico está indicado intentar derivaciones vasculares o *bypass* o bien la implantación de *stents.*

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1129-34.

Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1122-8.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11.

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 318-23.

Silva-Fernández L, Loza E, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, et al; from the Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review. Semin Arthritis Rheum 2013; 43: 542-57.

Villa I, Agudo Bilbao M, Martínez-Taboada VM. Advances in the diagnosis of large vessel vasculitis: identification of biomarkers and imaging studies. Reumatol Clin 2011; 7 (Suppl 3): S22-7.

39 VASCULITIS AISLADA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

B.A. PONS-ESTEL ■ G.J. PONS-ESTEL

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Los vasos sanguíneos del sistema nervioso central (SNC) pueden estar afectados por un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias. Las vasculitis del SNC se pueden clasificar en: *a)* vasculitis aislada o primaria, confinada al SNC, en ausencia de condiciones asociadas, y *b)* vasculitis secundaria, cuando el SNC representa un órgano diana más, asociado a otras enfermedades o factores desencadenantes.

La vasculitis aislada del SNC (VASNC) es una forma rara de vasculitis, de etiología desconocida, que afecta a los vasos del parénquima cerebral, medular y leptomeninges, en ausencia de infección, neoplasia, tóxicos o enfermedad inflamatoria sistémica.

ASPECTOS CLÍNICOS

La VASNC se presenta habitualmente entre la cuarta y quinta décadas de la vida, con predilección en varones e infrecuentemente en niños. Síntomas demostrativos de VASNC en sujetos menores de 30 y mayores de 70 años deberían sugerir otros diagnósticos.

El cuadro clínico clásico de la VASNC es el de una enfermedad de evolución subaguda, progresiva y con disfunción del SNC. Las manifestaciones neurológicas de presentación pueden ser difusas o focales. Las manifestaciones difusas más frecuentes son: cefalea de baja intensidad al comienzo, que puede intensificarse durante la evolución, y alteración cognitiva de evolución insidiosa. El síndrome confusional agudo es inusual. Las manifestaciones focales habitualmente aparecen en estadios más tardíos y suelen ser secundarias al desarrollo de un accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, presentándose en forma de hemiparesia, afasia, ataxia, convulsiones, disartria y alteraciones visuales. Otros cuadros menos frecuentes incluyen: hemorragia subaracnoidea e intracraneal, meningoencefalitis crónica, lesión de masa única, síndrome amnésico y manifestaciones relacionadas con el compromiso de la médula espinal, como paraparesia o cuadriparesia, mielitis transversa, parkinsonismo, vértigo y parálisis de los pares craneales.

La evolución de los pacientes con VASNC es variada. Como el mecanismo fisiopatológico es la isquemia, los pacientes pueden recuperarse del déficit focal, dando la impresión por ello de presentar remisiones y reactivaciones. La evolución final varía desde la resolución espontánea a una severa morbilidad y muerte. Se han identificado 4 manifestaciones asociadas con la mortalidad: déficit neurológico focal, alteración cognitiva, infarto cerebral y compromiso de los grandes vasos sanguíneos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Uno de los errores diagnósticos más frecuentes en la VASNC es el sobrediagnóstico realizado por los estudios de imagen en ausencia de confirmación histopatológica. La falta de biopsia o una biopsia insuficiente (escasa cantidad o toma superficial) son errores importantes, ya que impiden detectar otras enfermedades y conllevan el uso prolongado de inmunosupresión empírica con su correspondiente morbilidad asociada.

Un diagnóstico efectivo de VASNC se sustenta en el uso combinado de imágenes angiográficas, el estudio del liquido cefalorraquídeo (LCR) y la biopsia del SNC, a la vez que en excluir otras condiciones como vasculopatías no inflamatorias, infecciones, enfermedades inflamatorias sistémicas y neoplasias (cuadro 39.1).

Un diagnóstico diferencial a tener en consideración con VASNC es el síndrome de vasoespasmo cerebral reversible (SVCR). Su importancia se basa en las diferencias que ambas entidades tienen, tanto en el pronóstico como en el tratamiento (tabla 39.1).

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

La VASNC representa siempre un gran desafío médico y, en general, el diagnóstico puede estar infra o sobrevalorado. Es habitual un retraso en el diagnóstico provocado por la falta de sospecha clínica, la inespecificidad de las manifestaciones y la progresión insidiosa de la enfermedad, todo esto asociado a la falta de métodos de diagnósticos sensibles y específicos. Es frecuente que el diagnóstico aparezca en un estudio *post mortem* o por una biopsia que se realiza en la búsqueda de otro diagnóstico (p. ej., tumor).

Los pilares para un correcto diagnóstico de la enfermedad comprenden el laboratorio, incluyendo el estudio del LCR, los estudios de imagen y la histopatología, además de la exclusión de otras enfermedades que mimetizan a la VASNC.

El laboratorio de rutina es habitualmente normal. Raramente, algunos pacientes pueden presentar una respuesta inflamatoria sistémica (anemia, leucocitosis o aumento de los reactantes de fase aguda). La presen-

CUADRO 39.1

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA VASCULITIS AISLADA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

VASCULOPATÍAS NO INFLAMATORIAS
- SVCR
- Aterosclerosis
- Neurofibromatosis
- Displasia fibromuscular
- Arteriopatía cerebral autosómica dominante (CADASIL)
- Encefalopatía mitocondrial (MELAS)
- Síndrome Susac
- Enfermedad de Moya-Moya
- Enfermedad de Fabry
- Estados de hipercoagulabilidad (p. ej., síndrome antifosfolípido)
- Mixoma auricular
- Radiaciones
- Sustancias tóxicas

INFECCIONES
- Virus: VIH, herpes zóster, virus JC, VHB y VHC, VEB, citomegalovirus, parvovirus B19
- Bacterias: *Haemophilus influenzae, Micobacterium tuberculosis,* neumococo*, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Bartonella, Tropheryma whipplei, Legionella*
- Parásitos: *Plasmodium malariae*, cistercosis
- Hongos: *Aspergillus*, histoplasmas, mucormicosis, coccidioimicosis
- Endocarditis bacteriana subaguda embolizante

SÍNDROMES DESMIELINIZANTES
- Esclerosis múltiple
- Encefalomielitis aguda diseminada
- Neurosarcoidosis

VASCULITIS DEL SNC
- Vasculitis de grandes vasos (p. ej., arteritis células gigantes, arteritis de Takayasu)
- Vasculitis de medianos vasos (p. ej., poliarteritis nudosa, enfermedad de Kawasaki)
- Vasculitis de pequeños vasos
  - Vasculitis asociadas a ANCA (p. ej., poliangeítis granulomatosa, PAM, Churg-Strauss)
  - Depósitos de inmunocomplejos (p. ej., púrpura Schönlein-Henoch, crioglobulinemia)
  - Otras enfermedades reumáticas (p. ej., LES, síndrome Sjögren, ED, síndrome de Behçet)

ENFERMEDADES MALIGNAS
- Linfoma primario del SNC
- Angioendotelioma maligno
- Granulomatosis linfomatoidea
- Meningitis carcinomatosa
- Gliomatosis cerebral
- Síndromes paraneoplásicos

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; ED: esclerodermia; LES: lupus eritematoso sistémico; PAM: poliangeítis microscópica; SNC: sistema nervioso central; SVCR: síndrome de vasoconstricción cerebral reversible; VEB: virus de Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 39.1

Comparación entre vasculitis aislada del sistema nervioso central (VASNC) y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)

Características	VASNC	SVCR
Sexo	Predominantemente varones	Predominantemente mujeres
Edad (años)	40 a 60	20 a 40
Estímulo provocante	No	Sí
Cefaleas	Baja intensidad, insidiosa	Aguda, severa y recurrente
LCR	Anormal	Normal
Diagnóstico por imagen	Anormalidades difusas, múltiples, bilaterales, lesiones isquémicas, infarto y hemorragias, frecuentemente irreversible	Áreas difusas de estenosis y dilatación de las arterias intracraneales, habitualmente reversible en 6-12 semanas
Biopsia del SNC	Patrones: granulomatoso, necrosante aguda, infiltración linfocitaria, mixto	Normal. Sin vasculitis
Tratamiento	Corticoides e inmunosupresores	Corticoides y bloqueadores de los canales de calcio
Evolución	Variable: desde la resolución espontánea a formas con severa morbilidad y muerte	Generalmente reversible

LCR: líquido cefalorraquídeo, SNC: sistema nervioso central.

cia de leucocitosis y neutrofilia debe hacer sospechar una posible infección. El LCR es anormal en la gran mayoría de los pacientes. Los hallazgos más frecuentes son: linfocitosis, hiperproteinorraquia, aumento de IgG y presencia de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas. Si bien estos hallazgos son inespecíficos, el mayor valor del LCR radica en que permite excluir otros diagnósticos, particularmente infecciones e infiltrados neoplásicos de las meninges.

Los métodos de imagen son de gran importancia en el diagnóstico de VASNC. Sin embargo, su utilidad está limitada, ya sea por la falta de detección de lesiones (falsos negativos) y/o por inespecificidad de las imágenes. Los estudios más utilizados son la resonancia magnética (RM), la angio-RM y la angiografía convencional. La tomografía computarizada (TC) de emisión monofotónica y de positrones aumentan la sensibilidad, pero no la especificidad, por lo tanto no están indicadas.

La RM es el método de elección en pacientes con sospecha de una VASNC. Su sensibilidad es muy alta (90-100%), aunque inespecífica. Las lesiones observadas son habitualmente múltiples y bilaterales, tanto del parénquima como de las meninges, con áreas hiperintensas, lesiones isquémicas e infartos y lesiones hemorrágicas. Otros patrones habituales incluyen cambios difusos en los pequeños vasos, típicos de la desmielinización isquémica. Patrones menos frecuentes son las lesiones confluentes en la sustancia blanca, difíciles de diferenciar de la esclerosis múltiple.

La angio-RM es útil en las vasculitis de grandes vasos, pero su sensibilidad está limitada en el compromiso de vasos pequeños. Lo mismo ocurre con la TC angiográfica. En general, la RM es más sensible para el estudio de las lesiones isquémicas en tanto que la TC lo es para la hemorragia cerebral.

El estudio combinado de RM y LCR incrementa la sensibilidad del diagnóstico. Además, la presencia de ambos estudios normales posee un alto valor predictivo negativo, excluyendo prácticamente el diagnóstico de VASNC.

La angiografía convencional tiene un rango muy amplio de sensibilidad (50-90%) y especificidad (20-60%) para detectar lesiones de VASNC. Varios estudios han demostrado que pacientes con vasculitis del SNC diagnosticados por biopsia pueden presentar una angiografía normal. Por otro lado, las lesiones angiográficas son poco específicas ya que no son patognomónicas de una vasculitis del SNC, pudiendo estar presentes en una gran variedad de vasculopatías no inflamatorias.

Si bien la angiografía convencional puede ser útil para orientar el diagnóstico, lo es principalmente para dirigir el sitio de la biopsia. A diferencia de la angio-RM, la angiografía convencional es capaz de detectar anormalidades de los pequeños vasos que incluyen segmentos de la pared vascular con zonas de estrechamiento de la luz y ectasia, alternando con trayectos vasculares normales. Otras alteraciones detectables por la angiografía incluyen: aneurismas, circulación colateral, oclusiones y masas avasculares. La angiografía no está exenta de

riesgos, sin embargo, dada la gravedad de la VASNC y las dificultades en establecer su diagnóstico, el riesgo/beneficio es aceptable y, por tanto, se recomienda como procedimiento diagnóstico.

El examen histopatológico de las lesiones del SNC se considera el estándar de oro para el diagnóstico de VASNC. Sin embargo, su sensibilidad está limitada al 50-75% de los casos debido a la distribución focal y segmentaria de las lesiones. Para maximizar la sensibilidad diagnóstica se recomienda que las biopsias se realicen en áreas anormales orientadas por estudios de imagen. En ausencia de áreas patológicas, el lóbulo temporal no dominante o el lóbulo frontal deben ser considerados como sitios de elección. Se recomienda realizar la biopsia a cielo abierto, con una escisión en cuña de 1 cm^3, que incluya sustancia gris y blanca. Es importante incluir leptomeninge, ya que la VASNC tiene predilección por los vasos de las membranas, aumentando de esta forma la sensibilidad del método. Más allá del diagnóstico de certeza, la biopsia se debe realizar para excluir otros diagnósticos diferenciales (cuadro 39.1).

Las lesiones histológicas de VASNC muestran infiltrado inflamatorio mononuclear transmural de los vasos de la leptomeninge y/o del parénquima. Habitualmente hay heterogeneidad temporal de las lesiones superponiéndose lesiones nuevas y antiguas. Entre los patrones histológicos, la forma granulomatosa es la más frecuente. Otros patrones incluyen: necrosis aguda, infiltrado puramente linfocitario y formas mixtas. No se ha observado asociación entre los diferentes patrones con la gravedad de la enfermedad ni con la respuesta al tratamiento. La presencia de sustancia amiloide β-A4 puede observarse en algunos casos.

Para mejorar la habilidad del diagnóstico, los pacientes con VASNC deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario, que incluya, al menos, a un experto en el manejo de vasculitis y uso de inmunosupresores, a un neurólogo con conocimiento profundo de las enfermedades cerebrovasculares, a un neurorradiólogo con criterio amplio de las limitaciones de los procedimientos, a un neurocirujano experto en realizar la biopsia y a un neuropatólogo con amplio conocimiento de las vasculitis.

TRATAMIENTO

No hay ensayos clínicos controlados para el tratamiento de la VASNC. Las recomendaciones están basadas por tanto en estudios retrospectivos, pequeñas series de casos, ensayos realizados en otras vasculitis y en las opiniones de expertos.

La evidencia actual demuestra que el uso de corticoides y ciclofosfamida puede controlar la enfermedad en la mayoría de los casos. Algunos pacientes responden bien solo al tratamiento con corticoides, por lo que la terapia combinada agresiva debería estar reservada para pacientes con enfermedad neurológica grave y progresiva.

Una vez realizado el diagnóstico de VASNC y que se hayan excluido otras enfermedades, especialmente infecciones, se debe comenzar el tratamiento con el objetivo de inducir la remisión de la enfermedad. En esta etapa, los corticoides pueden ser usados en forma de prednisona oral (1 mg/kg/día) o en pulsos de metilprednisolona (1 g/día/3 días) seguidos por prednisona oral por un tiempo igual o inferior a 6 meses, con disminución de la dosis de forma lenta en los siguientes 12 meses. La ciclofosfamida puede usarse también por vía oral (2,5 mg/k/día) o en forma de pulsos (1 g/m^2/mes/4-6 meses). Los pulsos de ciclofosfamida son equivalentes en eficacia a la vía oral, pero menos tóxicos. Habitualmente, la ciclofosfamida y los corticoides se usan como tratamientos asociados.

El mantenimiento de la remisión de la enfermedad, por analogía a otras vasculitis sistémicas, puede lograrse con inmunosupresores más seguros como la azatioprina, el metotrexato o el mofetil micofenolato. El tratamiento inmunosupresor se debe mantener por el término de 2-3 años, recordando que en el 25% de los pacientes puede reactivarse durante su evolución. Una respuesta favorable al tratamiento se observa en el 80% de los pacientes, independientemente del patrón histológico encontrado.

Otros fármacos van apareciendo en el espectro del tratamiento de la VASNC por su efectividad demostrada en otras vasculitis. Como es el caso del rituximab (anticuerpo anti-CD20), que demostró ser efectivo en la inducción de remisión de las vasculitis severas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo y en el tratamiento del compromiso del SNC en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, cabe recordar que no se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la VASNC. También hay evidencias de que los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa pueden ser efectivos en pacientes refractarios al tratamiento clásico con corticoides y ciclofosfamida. No hay evidencias sobre el uso de inmunoglobulina intravenosa y de recambio plasmático en el tratamiento de la VASNC. Estrategias terapéuticas de futuro deberán incluir el bloqueo de otras citocinas patogénicas, moléculas de adhesión y de las señales de coactivación linfocitaria.

Finalmente es importante recordar que los pacientes sometidos a tratamientos con altas dosis de corticoides deben recibir tratamiento profiláctico con calcio, vitamina D y fármacos inhibidores de la reabsorción ósea. Por otro lado es indispensable realizar una evaluación

individual y epidemiológica de potenciales infecciones oportunistas, con la consiguiente profilaxis. La respuesta al tratamiento debe ser monitorizada con evaluaciones médicas periódicas y exámenes seriados con RM cada 4 meses.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Intern Med 2007; 146: 34-44.

Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. Medicine (Baltimore) 1988; 67: 20-39.

Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. Rheumatol Int 2011; 31: 463-72.

Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Parisi JE, Christianson TJ, et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. Am J Surg Pathol 2009; 33: 35-43.

Néel A, Auffray-Calvier E, Guillon B, Fontenoy AM, Loussouarn D, Pagnoux C, et al. Challenging the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system: a single-center retrospective study. J Rheumatol 2012; 39: 1026-34.

Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. Ann Neurol 2007; 62: 442-51.

Página deliberadamente en blanco

40 VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

R. BLANCO ALONSO ■ T. PINA MURCIA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Mujer de 42 años, con amigdalitis, a la que se pauta terapia antibiótica con amoxicilina-clavulánico. Tres días después acude a consulta por presentar una púrpura palpable en ambas extremidades inferiores. Nos encontramos ante una posible vasculitis cutánea, probablemente asociada a una infección de vías altas o a antibióticos betalactámicos.

La vasculitis cutánea puede ser bien un proceso limitado a la piel o bien una manifestación de un proceso sistémico con un grado variable de afectación visceral. Su signo clínico más frecuente es la púrpura palpable (fig. 40.1), presente en más de un 80% de los casos. A nivel histopatológico, la vasculitis de los vasos pequeños (VVP) de la dermis (< 70 μ) constituye la inflamación vascular cutánea más frecuente, que se caracteriza por edema endotelial, infiltrado inflamatorio intra y perivascular, necrosis de la pared vascular, depósito de fibrina (necrosis fibrinoide) y, ocasionalmente, extravasación de hematíes. Inicialmente, el infiltrado inflamatorio está formado fundamentalmente por neutrófilos, pudiendo observarse el "polvillo nuclear", también denominado leucocitoclasia, que corresponde a la fragmentación del núcleo de los neutrófilos (vasculitis leucocitoclástica). Tras 24 h, este infiltrado neutrofílico es reemplazado progresivamente por linfocitos y macrófagos y el cuadro histológico suele denominarse vasculitis linfocítica, de tal forma que las lesiones de más de 48 h mostrarán un infiltrado linfocítico. De ahí la importancia de biopsiar lesiones recientes.

Las VVP pueden estar asociadas a infecciones, fármacos, neoplasias y conectivopatías (fig. 40.2). En ausencia de una causa subyacente, nos referimos a ellas como primarias o idiopáticas. Entre ellas podemos identificar entidades asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis eosinófila con poliangeítis), entidades asociadas con el depósito de inmunocomplejos (angeítis leucocitoclástica cutánea [ALC], vasculitis por crioglobulinas, vasculitis urticariforme hipocomplementémica [VUH]) y la vasculitis IgA o púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), que se caracteriza por depósitos IgA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de los diferentes síndromes vasculíticos es complejo por varias razones. En primer lugar, en muchos casos no disponemos de una prueba diagnóstica definitiva



FIGURA 40.1 ■ Lesiones típicas de púrpura palpable en extremidades inferiores.

y tampoco se han establecido unos criterios diagnósticos universalmente aceptados. Por ello, el diagnóstico, con relativa frecuencia, no tendrá una certeza absoluta. En segundo lugar se dispone de distintos criterios de clasificación basados en la combinación de datos epidemiológicos, clínicos, analíticos e histopatológicos, que tienen como objetivo crear cohortes homogéneas para la investigación clínica. Estos sistemas de clasificación han sido, en ocasiones, incluso contrapuestos. Así, en 1990, el American College of Rheumatology (ACR) propuso unos criterios para la clasificación de los principales tipos de vasculitis. Estos criterios incluyeron la vasculitis de hipersensibilidad (VH) (tabla 40.1) y la PSH (tabla 40.2) como entidades independientes. Con el fin de evitar el solapamiento que en muchas ocasiones se producía entre la VH y la PSH a la hora de aplicar los criterios del ACR, Michel et al publicaron en 1992 criterios para la diferenciación entre ambas entidades (tabla 40.3). Posteriormente, la Conferencia Internacional para la Nomenclatura de las vasculitis (Chapel Hill, 1994) propuso unas definiciones que, en ocasiones, contradecían los criterios del ACR, considerando la presencia de IgA en la inmunofluorescencia de la biopsia

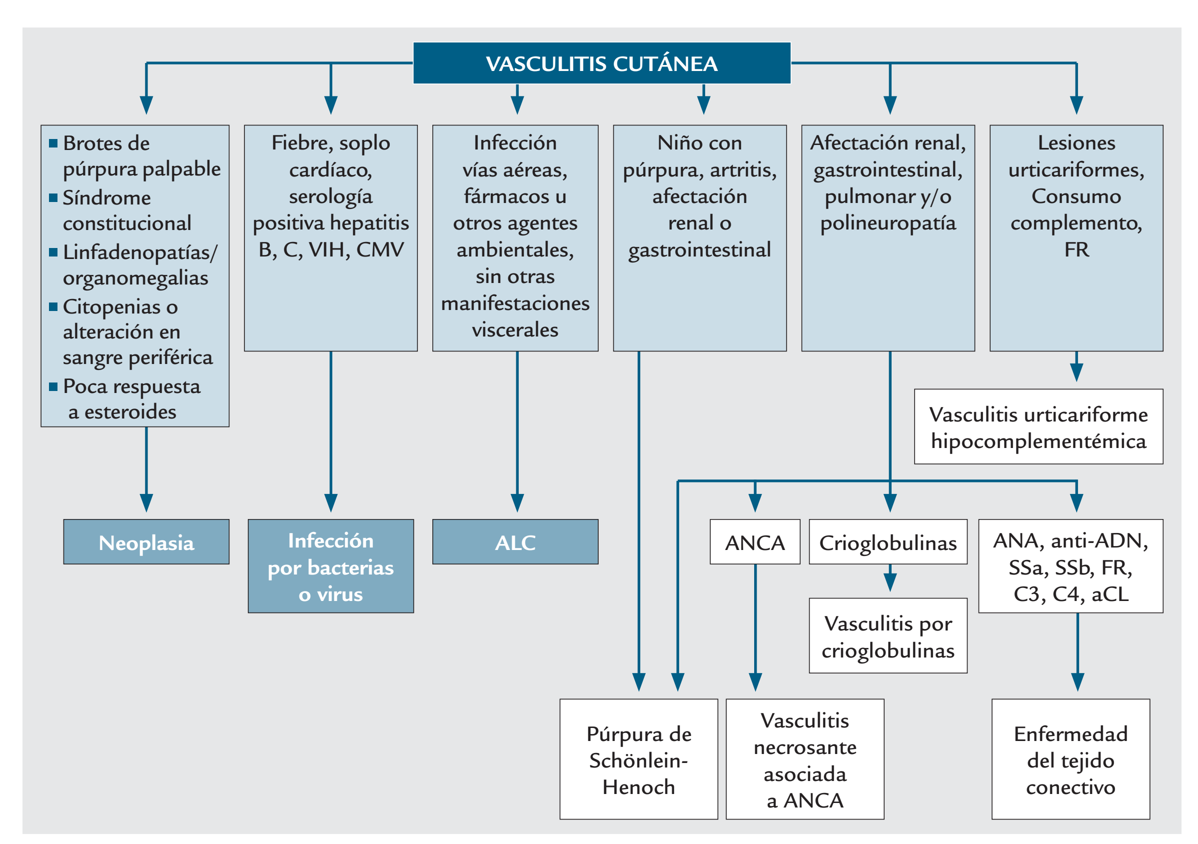


FIGURA 40.2 ■ **Esquema diagnóstico sugerido para el estudio de una vasculitis cutánea.** aCL: anticuerpos anticardiolipina; ALC: angeítis leucocitoclástica cutánea; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; CMV: citomegalovirus; FR: factor reumatoide; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Modificada de Pina T, Blanco R, González-Gay MA. Cutaneous vasculitis: a rheumatologist perspective. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13: 545-54.

TABLA 40.1

Criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de las vasculitis de hipersensibilidad (VH)

Edad > 16 años	Inicio de los primeros síntomas después de los 16 años
Medicación al inicio	Presencia de medicación que pueda ocasionar el síndrome
Púrpura palpable	Lesiones purpúricas sobreelevadas sin trombocitopenia
Exantema maculopapular	Placas sobreelevadas de varios tamaños
Biopsia cutánea	Granulocitos peri o extravascularmente de arteriola y/o vénula

La presencia de ≥ 3 criterios clasifica a un enfermo de VH con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 83,9%.
Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Tauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1108-13.

TABLA 40.3

Criterios de diferenciación entre la vasculitis por hipersensibilidad (VH) y la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH)

Púrpura palpable	Lesiones purpúricas sobreelevadas sin trombocitopenia
Ángor abdominal	Dolor abdominal difuso que empeora con las comidas
Sangrado gastrointestinal	Incluyendo sangre oculta en heces o melenas
Hematuria (> 5 hematíes/campo)	Hematuria macroscópica o microhematuria
Edad ≤ 20 años	Inicio de los primeros síntomas a los 20 años o menos
Ausencia de medicación	Ausencia de medicación que pueda ocasionar el síndrome

Si se cumplen al menos 3 criterios se clasifica correctamente de PSH en el 87,1% y con 2 o menos de VH en el 74,2%.
Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the two disorders. J Rheumatol 1992; 19: 721-8.

como algo obligatorio para la definición de PSH; sin embargo, para los criterios del ACR este dato no se incluyó finalmente. Asimismo, Chapel Hill prefirió el término de ALC en vez de VH. Recientemente, en la actualización del Consenso Internacional de Chapel Hill (Chapel Hill, 2012) se han propuesto unas nuevas definiciones, con una tendencia a la supresión de algunos epónimos empleados clásicamente. La PSH se incluye ahora dentro del grupo genérico de la vasculitis IgA junto con la nefropatía IgA, resaltando así la importancia que este grupo concede a la presencia de IgA en esta entidad. Por otro lado, la ALC aparece situada bajo el epígrafe de vasculitis de órgano único. En este Capítulo hemos mantenido el apartado de ALC, porque dentro de las vasculitis de órgano único sería el más numeroso. En la práctica clínica, tras una biopsia cutánea que confirme el diagnóstico de la VVP, se clasificará al paciente de un síndrome vasculítico concreto según el sistema que utilicemos.

TABLA 40.2

Criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH)

Púrpura palpable	Lesiones purpúricas sobreelevadas sin trombocitopenia
Edad ≤ 20 años	Inicio de los primeros síntomas a los 20 años o menos
Ángor abdominal	Dolor abdominal difuso que empeora con las comidas
Biopsia cutánea	Granulocitos en la pared vascular de la arteriola y/o vénula

La presencia de ≥ 2 criterios clasifica a un enfermo de PSH con una sensibilidad del 87,1% y una especificidad del 87,7%.
Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis Rheum 1 990; 33: 1114-21.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO INICIAL. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

A continuación comentaremos las principales características de los diferentes subtipos de VVP propiamente dichas, que nos ayudarán a la hora de realizar el diagnóstico diferencial.

Angeítis leucocitoclástica cutánea

En la práctica clínica se clasifica como ALC a las VVP con afectación fundamentalmente cutánea, nula o muy escasa afectación sistémica y que no se incluyen en los otros grupos. De ahí que en la nueva clasificación de Chapel Hill aparezca como una vasculitis de órgano único, en este caso la piel. Anteriormente, como en la terminología del ACR, se utilizó la denominación VH, puesto que se suponía que eran ocasionadas por un antígeno a través de un mecanismo de hipersensibilidad. El mecanismo patogénico sería

una reacción de Arthus, con depósito de inmunocomplejos circulantes en la pared vascular, activación del complemento y quimiotaxis de neutrófilos. Dentro de los agentes precipitantes más frecuentes se encuentran las infecciones de vías aéreas superiores y los fármacos, principalmente los antibióticos (fundamentalmente, betalactámicos) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque cualquier fármaco puede desencadenarla. Se caracteriza por lesiones cutáneas (100%) simétricas, siendo la púrpura palpable el hallazgo clínico más común. Otras veces, las lesiones serán en forma de eritema, urticaria, úlceras, nódulos, vesículas o pústulas. Se localizan en zonas declives como las extremidades inferiores, la espalda y los glúteos. Puede haber varios brotes, pero lo habitual es que solo haya un episodio con lesiones que duran alrededor de 1 semana y, generalmente, no más de 1 mes. La hiperpigmentación cutánea puede ser una secuela. Hasta en la mitad de los casos puede haber síntomas y signos articulares como artralgias o artritis no erosiva ni deformante. Ocasionalmente puede acompañarse de malestar general, fiebre, anorexia o mialgias. La analítica de rutina y la elevación de los reactantes de fase aguda son inespecíficas. Los anticuerpos antinucleares (ANA), el factor reumatoide (FR) y las crioglobulinas son habitualmente negativos o positivos a títulos bajos. Los ANCA son negativos. Tras la realización de la biopsia cutánea, los criterios de Michel et al resultan muy útiles para diferenciar una ALC de la PSH.

Vasculitis IgA

En este grupo se incluye la PSH y la nefropatía IgA. Esta última se considera una vasculitis IgA con afectación exclusivamente renal. Nos centraremos especialmente en la PSH. Esta representa la vasculitis más frecuente en edad pediátrica y se caracteriza por la tríada de púrpura, afectación articular y dolor abdominal. Aunque se trata de una vasculitis típicamente infantil, casi un tercio de los pacientes supera la edad de 20 años. La etiología es desconocida. Se considera que los agentes precipitantes son similares a los de la ALC. Lo habitual es que una infección de vías respiratorias altas, sobre todo por estreptococo betahemolítico del grupo A, preceda al cuadro en unos días o semanas. El antecedente de exposición a fármacos también es frecuente. Las manifestaciones cutáneas están presentes en todos los pacientes y son similares a las de la ALC. La siguiente manifestación clínica en frecuencia es el dolor abdominal (50-75%) debido a afectación vasculítica del tubo digestivo. Es un dolor abdominal difuso cólico o anginoso, en ocasiones periumbilical, pudiéndose acompañar de náuseas, vómitos, diarrea, rectorragia y melenas. Puede simular un abdomen agudo. Un 30% presenta sangrado intestinal. Es conveniente realizar un test de sangre oculta en heces en pacientes sin sangrado digestivo evidente para detectar una posible afectación subclínica. La ecografía se muestra muy útil en la detección de complicaciones como la invaginación o la perforación intestinal. La afectación articular más frecuente es la presencia de artralgias o bien un patrón de oligoartritis de predominio en extremidades inferiores. Por su parte, la nefropatía puede variar desde una simple microhematuria hasta un síndrome nefrítico, nefrótico o una insuficiencia renal. La eco-Doppler es de gran utilidad para diferenciar la orquitis asociada a PSH de la torsión testicular. Rara vez puede haber otras manifestaciones como afectación subclínica pulmonar o una pancreatitis. Los adultos suelen tener una mayor afectación visceral, fundamentalmente renal y gastrointestinal; no obstante, la evolución clínica suele ser buena independientemente de la edad. A veces, en los adultos, la PSH puede confundirse con la poliangeítis microscópica; las siguientes características nos ayudarán a diferenciar ambas entidades: *a)* la afectación pulmonar es excepcional en la PSH y frecuente en la poliangeítis microscópica; *b)* los ANCA, normalmente son negativos en la PSH y positivos en la poliangeítis microscópica (50-80%), y *c)* la nefropatía en la PSH suele ser una glomerulonefritis (GMN) mesangial poliinmune con depósitos inmunes, especialmente IgA; sin embargo, en la poliangeítis microscópica es una GMN segmentaria y focal pauciinmune. Si bien se considera que la IgA sérica está elevada, lo cierto es que esto solo ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes. Al igual que sucede en la ALC, el FR, las crioglobulinas, los ANA y los ANCA suelen ser negativos o positivos a títulos bajos. Los valores de C3 y C4 suelen ser normales. El depósito de IgA en la inmunofluorescencia cutánea es un hallazgo poco sensible e inespecífico. La biopsia renal puede mostrar varias formas histológicas, y la lesión más típica es la proliferación mesangial, tanto en la PSH como en la nefropatía IgA.

Vasculitis urticariforme hipocomplementémica

Así es como denomina la nueva clasificación de Chapel Hill del 2012 al síndrome descrito en 1973 por McDuffie et al, y que consiste en lesiones cutáneas urticariformes de más de 24 h de duración acompañado de hipocomplementemia y de anticuerpos IgG anti-C1q. La etiología es desconocida y se presenta unas veces aislada y otras asociada a lupus, enfermedad del suero, síndrome de Sjögren, vasculitis necrosante sistémica, infecciones (virus hepatitis B [VHB], mononucleosis, coxsackie, enfermedad de Lyme), gammapatía monoclonal IgM (síndrome de Schnitzler), crioglobulinemias, neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, Guillain-Barrè, síndrome de Muckle-Wells y exposi-

ción solar y al frío, fármacos e incluso ejercicio. La patogenia se cree mediada por inmunocomplejos. A pesar de que el nombre actual del síndrome aparece con la denominación de hipocomplementémica, lo cierto es que la vasculitis urticariforme también puede ser normocomplementémica. La VUH, a diferencia de la normocomplementémica, se caracteriza por la presencia de anticuerpos anticélula endotelial y anti-C1q y por un cuadro clínico más sistémico. Clínicamente, la VUH comprende desde solo lesiones cutáneas hasta una enfermedad sistémica grave. Cursa con quemazón y dolor y puede acompañarse de angioedema en cara, manos, artralgias o artritis, dolor abdominal, nefropatía, etc. En la analítica puede haber FR positivo y en la VUH hay descenso del CH50, C3 y/o C4. Si los ANA son positivos es preciso descartar un lupus. También es importante ante una VUH descartar una neoplasia.

Vasculitis por crioglobulinas

Se caracteriza por la presencia de crioglobulinas, que son inmunoglobulinas que precipitan con el frío y se disuelven con el calor. Se distinguen 3 grupos de crioglobulinemias según la clonalidad y el tipo de inmunoglobulina: tipo I (monoclonal), tipo II (monoclonal y policlonal) y tipo III (policlonal). La tipo I está integrada por un solo tipo de inmunoglobulina (IgG o IgM), supone el 10-15% de los casos de crioglobulinemia y se asocia habitualmente a procesos linfoproliferativos de células B. A los tipos II y III también se las denomina "mixtas" porque están integradas por IgG e IgM. Las crioglobulinemias mixtas se asocian con procesos infecciosos (60-90% de los casos con infección por virus hepatitis C [VHC]), autoinmunes (principalmente síndrome de Sjögren y lupus) y neoplásicos, y en un 10% de casos es idiopática (crioglobulinemia mixta esencial). El porcentaje de pacientes con crioglobulinas circulantes que desarrolla síntomas es variable, entre un 2 y un 50%. Las manifestaciones más frecuentes en el inicio clínico son las cutáneas, siendo los episodios intermitentes de púrpura palpable en extremidades inferiores la manifestación cutánea más habitual (50-80%). La púrpura palpable es más frecuente en los pacientes con un criocrito > 5%, complemento C4 bajo con C3 normal y presencia de FR. En consonancia con ello, la púrpura es más frecuente en la tipo II, que presenta habitualmente un criocrito más elevado y consumo de complemento, en comparación con la tipo III. El 70% presenta artralgias y, en menor medida, artritis. También puede haber linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. La clínica neurológica más frecuente es la neuropatía periférica sensitivomotora o una mononeuritis múltiple. A veces también ictus, convulsiones y coma. La nefropatía abarca desde la microhematuria hasta una insuficiencia renal. La presencia de crioglobulinas es el dato clínico característico. Para el diagnóstico de crioglobulinemia se exige un criocrito > 1%. El FR positivo y el descenso del C4 son hallazgos típicos. La histopatología más frecuente de la biopsia renal es la GMN membranoproliferativa con depósitos intraluminales de trombos PAS positivo y por depósito de IgM, IgG y C3 en la inmunofluorescencia. Debe sospecharse una crioglobulinemia mixta ante un paciente con vasculitis cutánea, hipocomplementemia y alteración de las pruebas de función hepática.

Vasculitis secundarias a infecciones

Cualquier agente infeccioso puede dar lugar a una vasculitis, bien por invasión directa de la pared vascular, como es el caso de las rickettsias, o bien por precipitar una serie de mecanismos fisiopatológicos, como la formación de inmunocomplejos circulantes que, cuando se depositan en el endotelio, desencadenan una respuesta inmunológica y daño tisular, la activación directa del complemento y la formación de autoanticuerpos. Entre los virus más frecuentemente implicados se encuentran el VHB, el VHC, el citomegalovirus (CMV), el parvovirus B19 y el virus de la inmunodeficiencia humana. El CMV produce vasculitis por invasión endotelial y provoca ulceraciones intestinales, meningoencefalitis, neumonitis y lesiones cutáneas ulceradas. Estas suelen ser sinónimo de mal pronóstico, ya que indican una infección diseminada. También se han descrito cuadros de VVP en vacunaciones frente al virus de la influenza, VHB y rubéola.

Vasculitis secundarias a neoplasias

En general, menos del 5% de los casos de vasculitis cutánea está asociado a una neoplasia. Dentro de las neoplasias, los trastornos hematológicos son los que con diferencia más se asocian. Los datos demostrativos son las citopenias y la presencia de células inmaduras en el frotis periférico.

Una vez conocidos los principales rasgos diferenciales de cada una de las vasculitis cutáneas, el siguiente algoritmo diagnóstico que se muestra en la figura 40.2 resulta muy útil.

TRATAMIENTO

Junto con el reposo, los AINE y los corticoides son los fármacos esenciales en el tratamiento de una vasculitis leucocitoclástica. Veamos individualmente el tratamiento de cada una de las vasculitis cutáneas expuestas en este Capítulo:

- ***ALC.*** La clínica, en la mayoría de las ocasiones, remitirá espontáneamente con el reposo y medidas

posturales. En caso de existir afectación articular puede ser necesario el uso de AINE. Lógicamente, cuando se sospecha de un agente desencadenante, el primer paso será su retirada. Los corticoides pueden emplearse cuando la afectación cutánea es muy extensa o si hay tendencia a la cronicidad. Otros fármacos que pueden emplearse son la azatioprina, los antihistamínicos, la colchicina, las sulfonas, la nicotinamida, la pentoxifilina, el danazol y los anticoagulantes a dosis bajas. En casos excepcionales también se utiliza la plasmaféresis.

- ***Vasculitis IgA (PSH)***. Las lesiones cutáneas se tratan igual que en la ALC. La afectación articular se trata con corticoides a dosis bajas. En cuanto a la afectación digestiva, esta precisa de dieta absoluta temporal y de corticoides, que prevendrán complicaciones, como la hemorragia o la invaginación intestinal, a la vez que acelerarán la recuperación. La pauta habitual es prednisona (0,5-1 mg/kg/día). En casos graves, esta pauta irá precedida de pulsos de metilprednisolona intravenosa (i.v.) (125-1.000 mg/día durante 3 días). En el tratamiento de la nefropatía se emplean corticoides orales o i.v., ciclofosfamida, anticoagulación, ciclosporina, azatioprina o micofenolato. También la plasmaféresis resulta beneficiosa. Si hay nefropatía grave se emplean corticoides a dosis altas, solos o asociados a citotóxicos. Las inmunoglobulinas son una alternativa. Los factores de riesgo para desarrollar nefropatía son las melenas y/o las lesiones cutáneas persistentes (más de 2 meses). La gravedad del cuadro clínico renal inicial determina el pronóstico. Se recomienda una biopsia renal en presencia de proteinuria marcada, sedimento urinario persistentemente activo y hematuria prolongada marcada. La presencia de semilunas y esclerosis es un factor de mal pronóstico. Menos de un 1% de los pacientes con PSH precisará diálisis. En líneas generales, en la mayoría de los pacientes tiene un curso benigno y no precisa tratamiento.
- ***VUH.*** Es difícil de tratar. Los corticoides resultan muy eficaces, aunque requieren dosis altas, siendo frecuentes las recidivas al descenderlos. Igualmente se utilizan antihistamínicos, AINE, colchicina, sulfonas, antipalúdicos, pentoxifilina, danazol y azatioprina. La plasmaféresis resulta muy útil en casos refractarios. El pronóstico en las formas primarias es generalmente benigno, pero si hay una enfermedad subyacente depende de ésta.
- ***Vasculitis por crioglobulinas.*** El tratamiento esencial de la crioglobulinemia por VHC es el interferón-α combinado con rivabirina. Los corticoides y citotóxicos, asociados o no a plasmaféresis, se utilizan inicialmente en las complicaciones vasculíticas graves como la nefropatía grave, la alteración neurológica progresiva, otras manifestaciones sistémicas y la afectación cutánea extensa. El rituximab es un fármaco eficaz y seguro en la vasculitis crioglobulinémica asociada o no al VHC. El pronóstico depende de la afección renal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. Medicine (Baltimore) 1998; 77: 403-18.

Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and in childhood: two different expressions of the same síndrome. Arthritis Rheum 1997; 40: 859-64.

Blanco R. Vasculitis cutáneas. En: Cañete JD, Gómez-Reino JJ, González-Gay MA, Herrero-Beaumont G, Morillas L, Pablos JL, et al, editores. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas, 5.ª ed. Buenos Aires, Madrid, Médica Panamericana, 2008; 305-14.

Calvo-Río V, Loricera J, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Álvarez L, González-Vela MC. Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: a comparative clinical study. Clin Exp Rheumatol 2013; 31 Suppl 75: 45-51.

Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population. Incidence and clinical features. Medicine (Baltimore) 2013 (en prensa).

Pina T, Blanco R, González-Gay MA. Cutaneous Vasculitis: a rheumatologist perspective. Curr Allergy Asthma Rep 2013: 13: 545-54.

41

SÍNDROMES SEUDOVASCULÍTICOS

L.J. JARA QUEZADA ■ M.P. CRUZ DOMÍNGUEZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Los síndromes seudovasculíticos se caracterizan por alteraciones en los vasos sanguíneos y en la circulación en ausencia de vasculitis, definida como la presencia de inflamación en la pared de los vasos con o sin necrosis. Estas entidades no son raras y presentan síntomas, signos clínicos, datos de laboratorio y hallazgos radiológicos muy similares a los encontrados en las vasculitis sistémicas.

Por lo tanto, los clínicos debemos tener un alto índice de sospecha para ser capaces de reconocer un gran número de enfermedades que semejan vasculitis sistémicas. Para aumentar la confusión diagnóstica, los pacientes con síndromes seudovasculíticos pueden presentar pruebas de laboratorio anormales, como leucocitosis, eosinofilia, hipocomplementemia, elevación de la velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide (FR) positivo e incluso positividad de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

Es importante reconocer que el tratamiento dependerá de un diagnóstico correcto, ya que la seudovasculitis será tratada de acuerdo a su etiología, mientras que las vasculitis secundarias se tratarán eliminando el factor causal o disparador, y en las vasculitis primarias, la base del tratamiento en la mayoría de casos es la inmunosupresión.

Este Capítulo tiene como objetivo proporcionar al lector las bases para el diagnóstico de los síndromes seudovasculíticos, con descripción de escenarios clínicos y una clasificación que nos permita hacer un diagnóstico diferencial que nos ayude a tomar decisiones terapéuticas apropiadas para nuestros pacientes.

CLASIFICACIÓN

El espectro clínico de los síndromes seudovasculíticos es muy amplio y debemos siempre tener en mente la posibilidad de seudovasculitis cuando estamos frente a un paciente con síntomas y signos de vasculitis. Esta similitud se debe a que los síndromes seudovasculíticos pueden causar daño a la pared vascular, obstrucción, tromboembolia o vasoespasmo. Para organizar estas entidades causantes de los síndromes seudovasculíticos se ha propuesto la clasificación (Konttinen YT, et al, 2006), modificada por nosotros, que se presenta en la tabla 41.1.

ESCENARIOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME SEUDOVASCULÍTICO

A continuación describiremos los escenarios clínicos más importantes y las bases para el diagnóstico de los síndromes seudovasculíticos.

TABLA 41.1

Clasificación de los síndromes seudovasculíticos

Mecanismo patogénico	Cambios clínicos	Ejemplo
Enfermedad de la pared de los vasos	■ Aterosclerosis ■ Enfermedad de Buerger ■ Amiloidosis ■ Escorbuto ■ Enfermedad de Moya-Moya	Amiloidosis renal
Infecciones	■ Sífilis ■ Borreliosis ■ Tuberculosis miliar ■ Hepatitis viral crónica ■ Meningoencefalitis ■ Sepsis	Colitis seudomembranosa
Trastornos de la coagulación o embolización	■ Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ■ Púrpura trombocitopénica trombótica ■ Síndrome urémico hemolítico ■ Coagulación intravascular diseminada ■ Trastornos de la coagulación asociados al uso de heparina o warfarina ■ Endocarditis infecciosa ■ Mixoma atrial ■ Embolia de colesterol ■ Endocarditis trombótica no bacteriana ■ Uso de narcóticos intravenosos	Coagulación intravascular diseminada
Asociados a fármacos o trastornos hormonales	■ Fenilpropanolaminas ■ Anfetaminas ■ Cocaína ■ Feocromocitoma ■ Calcifilaxis	Calcifilaxis
Miscelánea	■ Neoplasias ■ Síndrome hipereosinofílico ■ Linfoma intravascular ■ Síndrome de hiperviscosidad ■ Enfermedades del tejido conectivo	Tumor cromófobo de células renales

Aterosclerosis

Es una enfermedad frecuente, causada por trastornos en el metabolismo de los lípidos, con respuesta inflamatoria e inmunológica que afecta a arterias grandes y de mediano calibre, principalmente con formación de placas ateromatosas que causan estenosis de las arterias y conducen a oclusión arterial por ruptura de placa y enfermedad tromboembólica, con isquemia tisular y alteraciones cutáneas que semejan cuadros de vasculitis. Se han descrito trombos en la pared de la aorta y en el arco aórtico que simulan poliarteritis nodosa.

El síndrome de embolización por colesterol se refiere a la embolización del contenido de una placa de aterosclerosis (cristales de colesterol) desde una arteria de gran calibre a una arteria mediana o de pequeño calibre, causando daño tisular por oclusión mecánica y por respuesta inflamatoria. Este síndrome demostrado por microémbolos ocurre progresivamente, lo cual contrasta con la tromboembolia arterial, que se presenta súbitamente con uno o más émbolos grandes que causan isquemia de los órganos diana.

El síndrome de embolización por colesterol tiene una variedad de presentaciones clínicas. Los microémbolos de colesterol que se originan en la aorta descendente y aorta abdominal pueden conducir a insuficiencia renal, isquemia intestinal, isquemia muscular y cutánea. En la piel, las manifestaciones más importantes son el *livedo reticularis* y el síndrome del dedo azul *(blue toe syndrome)*. Los émbolos de colesterol que se originan en la aorta ascendente pueden conducir a daño neurológico difuso debido a pequeños infartos cerebrales. Una característica importante del síndrome de embolización por colesterol es la presencia de síntomas constitucionales como fiebre y malestar general. Las manifestaciones más graves de este síndrome de embolización por colesterol son las siguientes: amaurosis fugaz, que puede conducir a la ceguera permanente, infarto del miocardio, infarto intestinal, neuropatía periférica e insuficiencia renal progresiva.

Pueden encontrarse, asimismo, anormalidades de laboratorio como hipereosinofilia y velocidad de sedimentación acelerada, trombocitopenia, hipocomplementemia, FR, ANA, ANCA, con negatividad para proteinasa-3 y mieloperoxidasa, imitando una vasculitis primaria. Por lo tanto, la aterosclerosis es la principal causa de seudovasculitis y el primer diagnóstico diferencial con respecto a las vasculitis.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Este síndrome se caracteriza por la presencia de trombosis arterial y venosa, trombocitopenia y pérdidas fetales recurrentes en presencia de ANA, que incluyen: anti-

cuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti-β2-glucoproteína I y/o anticoagulante lúpico. Además de estas manifestaciones, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos tiene un amplio espectro de manifestaciones sistémicas que pueden simular vasculitis, como son los siguientes: episodios vasculares cerebrales, *livedo reticularis,* úlceras varicosas y cuadros clínicos secundarios a embolias periféricas secundarias a endocarditis de Libman-Sacks. Adicionalmente, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico se caracteriza además por microangiopatía trombótica, que puede causar fallo multiorgánico y simular vasculitis.

Calcifilaxis

Con el nombre de calcifilaxis se reconoce a una arteriolopatía que se caracteriza histológicamente por calcificaciones de pequeñas y medianas arterias, que cursan con isquemia o necrosis de la grasa subcutánea. En algunas biopsias puede encontrarse microtrombos, paniculitis septal y fibrosis intravascular.

La calcifilaxis se ha documentado en pacientes de la segunda hasta la novena décadas de la vida. Clínicamente, los pacientes presentan lesiones cutáneas como nódulos indurados, escaras necróticas, ulceraciones cutáneas, gangrena húmeda y *livedo reticularis.* Estas lesiones se localizan con frecuencia en las extremidades inferiores y en genitales, y con menor frecuencia en las extremidades superiores.

La calcifilaxis tiene diferentes etiologías: enfermedad renal terminal, trasplante renal, hiperparatiroidismo primario, cáncer, enfermedad hepática por alcoholismo, enfermedades del tejido conjuntivo, diabetes, enfermedad de Crohn, síndrome POEMS *(polyneurophaty, organ enlargement, endocrine dysfuntion, M protein and skin alterations),* deficiencia de vitamina D y osteomalacia en tratamiento con nadroparina cálcica. Su patogénesis no es clara, ya que no presentan anormalidades en la concentración de calcio y/o fósforo, excepto en pacientes urémicos.

El uso de esteroides es un importante factor de riesgo en la mayoría de pacientes. En algunos casos se ha observado asociación entre calcifiIaxis y deficiencias de proteína C o S, uso de warfarina, albúmina y/o transfusiones sanguíneas. Una complicación frecuente es la septicemia, la cual se acompaña de una mortalidad del 50%.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales de la seudovasculitis se enfocan a descartar un proceso de vasculitis sistémica verdadera, ya que la seudovasculitis se caracteriza por trastornos en la circulación vascular por procesos patogénicos que dieron lugar a estenosis, oclusión, tromboembolia, vasoespasmo, infección o inflamación en ausencia de cambios vasculíticos en la pared del vaso. Sin embargo, usualmente, la vasculitis se presenta con daño en múltiples órganos, progresivo en un paciente severamente enfermo, síntomas que se pueden explicar por el daño inmune inflamatorio de la pared de vasos sanguíneos. Por tanto, la clasificación actual de las vasculitis primarias se basa en el tamaño de los vasos afectados así como en las características histopatológicas. Debido a que se desconocen los factores precipitantes o perpetuantes, no hay una prueba específica para demostrar una enfermedad concreta.

Teniendo en cuenta esta clasificación, el diagnóstico diferencial de los síndromes seudovasculíticos se basará en el cuadro clínico, los datos de laboratorio y los hallazgos de imagen, pero, teniendo en cuenta que estos datos pueden ser compartidos por las vasculitis primarias, secundarias y por las seudovasculitis, el diagnóstico final se alcanzará con los hallazgos histológicos.

Las vasculitis asociadas a ANCA comprenden la granulomatosis con poliangeítis o de Wegener, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (o síndrome de Churg-Strauss). Los ANCA también pueden encontrarse en muchas vasculitis secundarias y en seudovasculitis, pero usualmente carecen de especificidad o tienen especificidad distinta de la proteinasa-3 o de la mieloperoxidasa. El diagnóstico diferencial más importante de estas vasculitis es el síndrome de embolización por colesterol, el cual puede causar síndromes seudovasculíticos por su afectación multiorgánica. Para el diagnóstico del síndrome de embolización por colesterol se requieren de los siguientes elementos:

- Demostración de una placa de aterosclerosis en una arteria de gran calibre, como la carótida interna, las arterias ilíacas o la aorta.
- Evidencia de ruptura de la placa (espontánea, traumática o iatrogénica).
- Demostración de embolización de restos de la placa que contienen cristales de colesterol, plaquetas, fibrina y restos calcificados.
- Localización del émbolo en arterias de pequeño y mediano calibre, con un diámetro de 100 a 200 μm, con manifestaciones de oclusión mecánica.
- Respuesta inflamatoria a cuerpo extraño (respuesta a émbolo de colesterol).
- Daño orgánico final causado por un efecto combinado de obstrucción mecánica e inflamación.

Las vasculitis de medianos y grandes vasos se distinguen por el tamaño de los vasos afectados. Por

ejemplo, en la arteritis de Takayasu los diagnósticos diferenciales más importantes son la aterosclerosis, la displasia fibromuscular, la sarcoidosis y la trombosis. La enfermedad de Buerger, también conocida como tromboangeítis obliterante, es difícil de clasificar, ya que puede catalogarse como vasculitis secundaria o seudovasculitis. Es una arteritis de vasos arteriales de pequeño y mediano calibre y de venas pequeñas, con flebitis migratoria superficial y trombosis venosa diferente a la aterosclerosis.

Por lo tanto, una cuidadosa historia clínica y examen físico, apoyados en exámenes de laboratorio y estudios de imagen, nos ayudarán a diferenciar las vasculitis de las seudovasculitis. Sin embargo, la imagen histológica es la que nos permitirá llegar al diagnóstico correcto de seudovasculitis causada por diferentes entidades como amiloidosis, colitis seudomembranosa, coagulación intravascular diseminada, calcifilaxis arterial y carcinoma renal.

CONCLUSIONES

- Los síndromes seudovasculíticos no son raros y siempre hay que sospechar su presencia cuando atendemos a un paciente con vasculitis.
- Los síndromes seudovasculíticos pueden dar manifestaciones clínicas, de laboratorio e imagen, semejantes a vasculitis.
- La imagen histológica es definitiva para llegar a un diagnóstico correcto.
- El tratamiento de los síndromes seudovasculíticos dependerá de su etiología.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Asherson RA, Pierangeli S, Cervera R. Microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes revisited new concepts relating to antiphospholipid antibodies and syndromes. Ann Rheum Dis 2007; 66: 429-32.

Coppiello RA, Espinoza LR, Adelman H, Aguilar J, Vasey FB, Germain BF. Cholesterol embolism: a pseudovasculitic syndrome. Semin Arthritis Rheum 1989; 18: 240-6.

Helmy AF, Husaini MH. The dilemma of seudovasculitis and aortic mural thrombi: can trans-oesophageal echocardiogram solve the problem early? Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 494-5.

Konttinen YT, Rotar Z, Pettersson T, Nordström DC, Bacon P, Petersen J. Roadmap to vasculitis. Acta Reumatol Port 2006; 31: 15-36.

Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. Circulation 2010; 122 : 631-41.

Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1139-43.

Sección 10

OTRAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS SISTÉMICAS

EDITOR – SANTIAGO MUÑOZ FERNÁNDEZ

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

42 ENFERMEDAD DE BEHÇET

J. GRAÑA GIL

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) es un proceso inflamatorio crónico recidivante multisistémico de origen desconocido, que se caracteriza por la presencia simultánea o secuencial de aftas orales y genitales, uveítis, lesiones cutáneas inflamatorias, test de patergia positivo, trombosis arterial o venosa, artritis, enfermedad intestinal inflamatoria y afectación del sistema nervioso central. Se clasifica dentro de los "síndromes vasculíticos de vaso variable" (Chapel Hill 2012) y es el único que puede afectar a vasos de cualquier tipo o tamaño.

EPIDEMIOLOGÍA

Las cifras de mayor incidencia de EB corresponden a los países de Oriente Medio y Lejano (prevalencias de 20-421/100.000), disminuye en el Mediterráneo occidental (< 10) y es mucho menos frecuente en el resto del mundo (< 2).

También hay diferencias étnicas: alta frecuencia de manifestaciones gastrointestinales en China, Japón, Corea y Estados Unidos; baja frecuencia de patergia positiva en Japón, Europa y Estados Unidos; manifestaciones vasculares menos frecuentes y menos graves en Japón.

Afecta a varones y mujeres por igual, aunque en los países de mayor prevalencia es más frecuente en varones. La edad de comienzo suele ser en la tercera o cuarta década de la vida. Antes de la pubertad o después de los 50 años es rara. El inicio en varones jóvenes suele asociarse a mayor gravedad.

La prevalencia en menores de 16 años (inicio juvenil o pediátrico) oscila de 20/100.000 en los países orientales de alto riesgo a 2,5/100.000 en los occidentales. Los casos pediátricos muestran mayor peso genético con mayor agregación familiar, suelen mostrar un curso insidioso y tienen menos frecuencia de uveítis.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la EB sigue sin conocerse, aunque el sustrato étnico, los factores genéticos, los marcadores HLA, la disfunción de linfocitos T, los inmunocomplejos circulantes, las citocinas, la predisposición genética a la inflamación y la hipercoagulabilidad parecen implicados en su patogenia.

Genética: predisposición poligénica

Es bien conocida la asociación con el HLA-B51 y es consistente en múltiples localizaciones geográficas. El HLA A26 parece asociarse a la EB de forma independiente al HLA B51. Varios genes próximos al locus HLA-B, como los genes relacionados con la cadena del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, el factor de necrosis tumoral (TNF) y las proteínas de choque calórico (HSP), se consideran implicados en la patogenia de la EB. Los estudios de asociación genómica amplia muestran varios polimorfismos de nucleótidos.

Antígenos

Entre los desencadenantes se ha encontrado algún papel patogénico de algunos antígenos bacterianos (HSP, antígenos estreptocócicos) u organismos (*Helicobacter pylori,* virus herpes simple, parvovirus B19) con reacción cruzada con péptidos humanos. Se ha identificado *Prevotella* sp. en las lesiones pustulosas de la EB.

Inmunidad innata

Se han descrito deficiencias de la lectina unida a la manosa o alteraciones en la expresión de los receptores tipo Toll. Los neutrófilos son claves en la respuesta inmune innata en manifestaciones típicas de la EB como la foliculitis pustular, la patergia y el hipopion. La cifra plasmática de linfocitos T-γδ está elevada en la EB, con un perfil de activación policlonal y, a nivel local, en lesiones mucosas/cutáneas activas en relación con la regulación al alza de HSP60.

Inmunidad adquirida

Hay evidencia de activación celular inmune y alteraciones en las cifras de las subpoblaciones de células T con predominio de la respuesta T helper 1 (Th1) sobre la Th2. Aumenta la evidencia del papel de las células Th17. Hay evidencia de activación humoral, con producción de autoanticuerpos frente a diferentes dianas y presencia de inmunocomplejos.

Hipercoagulabilidad

No se ha conseguido demostrar relación definitiva de ningún factor procoagulante con la tendencia trombótica que se observa en la EB.

Se pueden considerar características de la EB la disfunción endotelial y la activación de los leucocitos polimorfonucleares.

Histología

En muchos tejidos afectados, pero no en todos, se encuentra una vasculitis. La lesión clásica es una perivasculitis leucocitoclástica necrosante obliterativa y trombosis venosa con infiltración neutrofílica (o linfocítica tardía) de capilares, venas y arterias de todos los tamaños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EB es una enfermedad inflamatoria que sigue un curso intermitente con períodos de actividad y tendencia a la remisión. Su característica clínica principal es la presencia de aftas mucosas recidivantes. Las manifestaciones clínicas (tabla 42.1) tienden a repetirse de forma aislada o en combinaciones y, generalmente, disminuyen hasta desaparecer con el paso del tiempo. Las manifestaciones con mayor morbimortalidad son las oculares (afectan de uno a dos tercios de los pacientes), las vasculares (más de un tercio) y las neurológicas (del 5 al 10%). Las manifestaciones mucocutáneas y articulares son las más frecuentes. La afectación renal y del sistema nervioso periférico es inusual, al contrario que en otras vasculitis. No hay una combinación particular de síntomas que permita predecir la aparición de otra afectación orgánica.

Síntomas agrupados (clústeres)

La agrupación clínica en la EB es frecuente y la observación de agrupamientos clínicos característicos (clústeres) se ha consolidado. El primero (enfermedad venosa) agrupa: trombosis venosa superficial, trombosis venosa profunda y trombosis del seno dural. El segundo (enfermedad cutaneoarticular): acné, artritis y entesitis. Un tercer clúster frecuente lo conforman aftas orales, úlceras genitales y eritema nodoso.

Enfermedad de Behçet y embarazo

La información es escasa. Puede haber brotes de predominio mucocutáneo (35%), aunque en general la enfermedad mejora durante el embarazo, especialmente si las pacientes reciben colchicina.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Puede encontrarse elevación de reactantes de fase aguda y leucocitosis neutrofílica (15%). Son negativos el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares, anticardioli-

TABLA 42.1

Claves de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Behçet (EB)

Manifestación	Clave
Aftas orales (85-100%)	Similares a las aftas orales comunes en apariencia, localización y malestar/dolor; más frecuentes y habitualmente múltiples; pueden dejar cicatriz, recidivantes (al menos 3 veces en 12 meses)
Úlceras genitales (75%)	Frecuentemente escrotales o vulvares, dolorosas, recidivantes y generalmente dejan cicatriz (signo característico de EB). La secreción uretral y las lesiones del glande son raras
Piel (75%)	Lesiones acneiformes, seudofoliculíticas o paulopustulosas; o nódulos acneiformes (85%), similares al acné común en aspecto e histología, pero presentes también en localizaciones poco habituales (extremidades), suelen estar colonizadas por *Staphylococcus aureus* o *Prevotella* sp., clúster cutáneo articular; lesiones seudoeritema nodoso (50%) que dejan pigmentación; tromboflebitis superficial (25%); ausencia de psoriasis (no excluyente). Algunos autores incluyen solo lesiones con histología vasculítica Patergia: test positivo (aparición de pústula o eritema) a las 24-48 h tras inserción oblicua de una aguja calibre 20G o menor en condiciones estériles (sensibilidad 50%, especificidad > 95%)
Ojos (25-75%)	Panuveítis (70-80%) con hipopion (20%) y vasculitis retiniana, generalmente bilateral, aparecen en los 2 primeros años de enfermedad; inflamación aislada de cámara anterior, conjuntivitis, escleritis y síndrome seco infrecuentes. Más frecuente y más grave en varones, especialmente jóvenes, con asociación frecuente con HLA B51 y asociación negativa con manifestaciones gastrointestinales. Ceguera incluso con tratamiento (20%)
Articulaciones (50%)	Monoartritis (50%) o bien oligoartritis/poliartritis de relativamente pocas articulaciones; puede ser simétrica; rodillas las más afectadas; intermitente y resuelta en 2-4 semanas (habitual) o crónica y continua (raro); no afecta sacroilíacas ni columna; deformidades y erosiones raras, líquido articular habitualmente inflamatorio con buen coágulo de mucina. El clúster acné/artritis/entesitis y la descripción de pacientes en series de EB que cumplen criterios ASAS para espondiloartropatías obligan a ser cuidadosos al clasificar a estos pacientes
Enfermedad arteriovenosa periférica (40%)	Más frecuentes en varones. El 60-80% son trombosis venosas profundas de extremidades inferiores. Hay afectación de grandes vasos en el 30% de los pacientes. La inflamación arterial se produce entre el 1,5 y el 7,5%. La lesión típica es el aneurisma, sobre todo en aorta abdominal. Suele asociarse a síntomas constitucionales, pérdida de peso y fiebre. La afectación subclínica de las grandes venas periféricas es infrecuente, generalmente afecta grandes segmentos con áreas libres sin embolización; arteritis con seudoaneurismas o, menos frecuentemente, oclusiones. Los microaneurismas tipo panarteritis son infrecuentes
Afectación vascular pulmonar (rara)	Grave. En varones jóvenes asociada a trombosis de venas de extremidades o cava. Hemoptisis asociada con aneurismas pulmonares arteriales; oclusión de arteria pulmonar; pleuritis infrecuente La TEP es infrecuente por la fuerte adherencia de los trombos al endotelio alterado. La trombosis suele ser inflamatoria local a nivel pulmonar y precisa tratamiento inmunosupresor y no anticoagulante
Enfermedad cardíaca (rara)	Predomina en varones que suelen tener enfermedad vascular periférica arterial o venosa. Pericarditis, lesiones valvulares y lesión coronaria; trombos intracardíacos raros
Afectación neurológica (5%)	Con frecuencia tras 5 años de enfermedad, casi nunca como forma de presentación. Más frecuente en varones. Dos formas de presentación: parenquimatosa (80%) y vascular. *Parenquimatosa*. Síndrome agudo del tronco cerebral con signos piramidales y de pares craneales; RM encefálica típica con lesiones con captación de contraste desde los ganglios basales al tronco cerebral, la secuencia SWI (susceptibilidad paramagnética) mejora las secuencias estándar. Menos frecuente mielitis con paraplejia e incontinencia y alteración sensorial distal. Infrecuentes: convulsiones, seudoesclerosis múltiple, neuritis óptica y neuropatía periférica. *No parenquimatosa (vásculo-Behçet).* Trombosis del seno dural con hipertensión intracraneal, cefalea y papiledema. Clúster venoso: trombosis venosa superficial, trombosis venosa profunda y trombosis del seno dural. Mejor pronóstico que la parenquimatosa
Afectación gastrointestinal (30%)	Más prevalentes en pacientes del Lejano Oriente. La presencia de aftas orales y genitales y úlceras intestinales redondeadas, focales y aisladas sugieren EB, mientras que la presencia de lesiones perianales, fístulas y estenosis, granulomas en la histología y ulceraciones difusas y segmentarias favorecen el diagnóstico de enfermedad de Crohn. Dolor abdominal grave; lesiones ulcerativas a cualquier nivel, pero sobre todo, a nivel ileocecal; diarrea, rectorragia, perforación. Los síntomas leves gastrointestinales no deben asociarse con EB
Otras manifestaciones	De forma infrecuente puede aparecer enfermedad renal (generalmente nefropatía IgA); amiloidosis AA con síndrome nefrótico; epididimitis (10-20%); miositis; síndrome mielodisplásico asociado a síndrome de Sweet; policondritis recidivante (el síndrome MAGIC, al contrario que la EB, no se asocia a cicatrices genitales); alteraciones auditivas y vestibulares relativamente frecuentes y relacionadas con vasculitis

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society; MAGIC: *mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*; RM: resonancia magnética; TEP: tromboembolia pulmonar.

pina, antineutrófilo y anticitrulinas. Algunos pacientes con afectación gastrointestinal pueden mostrar anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*. Testar el HLA B51 puede ser útil en pacientes con manifestaciones demostrativas de EB que no cumplan criterios, como pacientes con uveítis o varones jóvenes con un aneurisma arterial o trombosis venosa que no tienen aftas orales.

METROLOGÍA: ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Se han desarrollado varios sistemas de metrología en la EB. El BSAS *(Behçet syndrome activity score)* puede facilitar la asistencia clínica rutinaria.

DIAGNÓSTICO

Debe hacerse en función de las manifestaciones clínicas, ya que no hay ningún signo ni test de laboratorio patognomónico.

Hay diversos sistemas de criterios, pero los más utilizados como ayuda diagnóstica son los criterios de clasificación publicados en 1990 por el Grupo Internacional de Estudio de la EB (ISGBD) (aftas orales más 2 de las siguientes: úlceras genitales, lesiones cutáneas, lesiones oculares o patergia. Los pacientes con aftas orales y otra manifestación suelen considerarse casos "incompletos" y son un desafío diagnóstico. Las espondiloartropatías, incluyendo la enfermedad intestinal inflamatoria, pueden ser difíciles de diferenciar.

En 2008, el Equipo Internacional para la Revisión de los Criterios Internacionales para la EB (ITR-ICBD) revisó los criterios y propuso diagnosticar de EB a los pacientes que reúnan 4 puntos: aftas orales (2 puntos); lesiones cutáneas —seudofoliculitis, aftosis cutánea— (1 punto); lesiones vasculares —flebitis, trombosis de grandes venas, aneurismas, trombosis arterial— (1 punto); test de patergia positivo (1 punto); aftosis genital (2 puntos), y lesiones oculares (2 puntos). Y recomiendan el uso de algoritmos diagnósticos basados en estos criterios (la figura 42.1 muestra uno de ellos). Los criterios de O'Duffy-Goldstein exigen la presencia de aftas orales más 2 de las siguientes: aftas genitales, sinovitis, uveítis posterior, vasculitis cutánea pustular y meningoencefalitis. Los casos con aftas orales más 1 se consideran casos incompletos. Algunos expertos recomiendan la confirmación histológica de las lesiones cutáneas y el uso conjunto de los criterios de O'Duffy y el Grupo Internacional (ISGBD) para excluir pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Varía con las características clínicas de cada paciente (tabla 42.2). Ante las aftas orales debe excluirse: herpes simple, enfermedad intestinal inflamatoria o lupus eri-

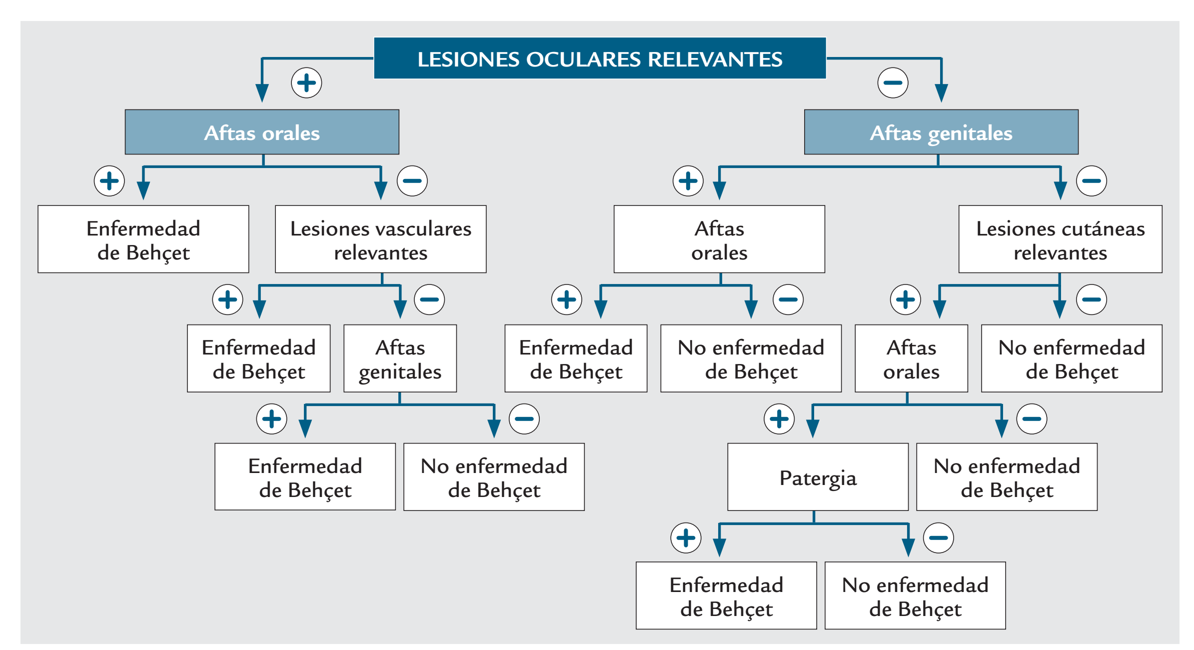


FIGURA 42.1 ■ Criterios revisados del Equipo Internacional de Revisión de los Criterios Internacionales para la Enfermedad de Behçet (ITR-ICBD). Algoritmo.

TABLA 42.2

Algunas claves para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Behçet (EB)

Enfermedad	Inusual en la EB
Artritis reactivas	Uretritis, lesiones del glande, conjuntivitis
Espondiloartropatías	Lesiones psoriásicas predominantes, insuficiencia aórtica, afectación axial frecuente
Artritis inflamatorias	Marcadores inmunológicos séricos
Enfermedad intestinal inflamatoria	Afectación extensa inflamatoria intestinal
Esclerosis múltiple	Oftalmoplejia internuclear, neuritis óptica
Sarcoidosis	Adenopatías hiliares bilaterales, enfermedad pulmonar parenquimatosa
Vasculitis sistémicas	Microaneurismas, mononeuritis múltiple, ANCA
Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada	Púrpura, alopecia, vitíligo
Síndrome de Stevens-Johnson	Ampollas, afectación corneal
Enfermedad venérea	Lesiones en el glande, estudios serológicos específicos
Infección por virus echo o coxsackie	Curso subagudo
Policondritis recidivante	Condritis nasal o auricular

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

tematoso sistémico. Los pacientes que presenten aftas orogenitales deben distinguirse de aquellos con estomatitis aftosa recidivante (aftas orales y genitales recidivantes) y aftosis compleja (aftas orales múltiples y casi permanentes). Si el paciente presenta vasculitis cutánea, inflamación ocular, enfermedad neurológica, vascular o articular o síndrome general deben tenerse en cuenta lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, sarcoidosis, artritis reactiva, fiebre mediterránea familiar y otros síndromes febriles periódicos, otras vasculitis, esclerosis múltiple, infecciones como la tuberculosis o neoplasias.

TRATAMIENTO

Recomendaciones generales

El tratamiento debe individualizarse a las manifestaciones, gravedad y características de cada paciente. La Liga Europea contra el Reumatismo publicó un documento con recomendaciones (EULAR, 2008). Las que versan sobre las manifestaciones oculares, cutaneomucosas y articulares tienen algún grado de evidencia científica, las que se refieren a las manifestaciones vasculares, neurológicas y gastrointestinales se basan en opiniones de expertos o estudios/casos no controlados. Para optimizar las decisiones terapéuticas debemos tener en cuenta que la EB sigue un curso más agresivo en los varones y en los jóvenes que en los pacientes mayores y las mujeres (que tienen menos morbimortalidad) y que más del 60% de los pacientes están en remisión tras 20 años de evolución. Aunque no se disponga de ensayos clínicos hay mucha información sobre fármacos utilizados en la EB. Algunos estudios controlados con colchicina, talidomida, dapsona, azatioprina (AZA), interferón alfa (IFN-α) y etanercept han mostrado eficacia sobre lesiones mucocutáneas; sin embargo hay pocos datos sobre el tratamiento de manifestaciones graves como la enfermedad ocular grave o las manifestaciones neurológicas. En estos casos se suele utilizar una combinación de dosis altas de corticoides e inmunosupresores como metotrexato (MTX), ciclosporina (CsA) (5-10 mg/kg), AZA (> 3 mg/kg), clorambucil o ciclofosfamida (CFM).

Tratamiento específico (incluye las recomendaciones EULAR)

Lesiones mucocutáneas

No hay un tratamiento eficaz definitivo. Depende de la percepción de gravedad por parte del médico y del paciente y de las manifestaciones asociadas, y se debe individualizar. El tratamiento tópico puede mejorar los síntomas y debe ser la primera opción para lesiones mucosas aisladas. Se puede conseguir alivio local y menor duración con crema de triamcinolona tópica (al 0,1% en 25 g de orabase). Otras alternativas son: hialuronatos tópicos, sucralfato tópico, tacrolimus tópico, soluciones de tetraciclinas orales, anestésicos tópicos (solución de mucositis), colchicina (1-2 mg/día), talidomida (100-200 mg/día), dapsona (50-150 mg/día) sola o con colchicina, AZA (100-150 mg/día), MTX oral (2,5-25 mg/semana) o dosis bajas de corticoides orales. La colchicina puede ser útil para manifestaciones leve-moderadas, especialmente para el eritema nodoso y las aftas genitales en mujeres. La combinación de penicilina benzatina con colchicina se mostró superior a esta última sola, tanto sobre lesiones mucocutáneas como sobre artritis. El micofenolato (MMF) consigue respuestas modestas. Los antagonistas del TNF (aTNF) obtienen buenos resultados. La isotretinoína (20 mg/día vía oral) puede ser eficaz para las manifestaciones mucocutáneas, disminuir la patergia y la PCR. La intensidad del tratamiento se ajusta a su repercusión en la calidad de vida.

Afectación ocular

El tratamiento de la afectación ocular suele iniciarse con AZA (50-200 mg/12 h) asociada a corticoides sistémicos y tópicos. Si los episodios de uveítis persisten, hay afectación retiniana o hay pérdida de agudeza visual se pasa o se asocia con CsA o aTNF, o se sustituye por IFNα (3-9 millones U/semana). Pero no hay consenso acerca de cuál debe elegirse. La CsA se mostró superior a pulsos mensuales de CFM en un estudio simple-ciego de pocos casos. Induce un efecto antiinflamatorio rápido a dosis de 2-5 mg/kg/día, pero requiere monitorización por elevación frecuente de la creatinina, hipertensión arterial, posible neuropatía y pérdida de audición. El tratamiento con IFNα, con o sin corticoides, puede ser también una alternativa para la afectación ocular grave. Obtiene tasas de respuesta de hasta el 94%, incluso en uveítis posterior resistente, con largos períodos de remisión. Debe evitarse el uso combinado de IFNα y AZA por mielotoxicidad. El bloqueo de TNF con anticuerpos o con receptores solubles es eficaz en las formas oculares de la EB, pero no inducen remisión y el proceso se reactiva al interrumpir el tratamiento. El MMF puede ser útil y hay alguna experiencia favorable con rituximab.

Artritis

Los antiinflamatorios no esteroideos y la colchicina son útiles en la mayoría de casos. La AZA puede suprimir a largo plazo los brotes recurrentes. En casos refractarios el tratamiento con aTNF o IFNα puede ser eficaz.

Manifestaciones vasculares

No hay evidencia suficiente para guiar el tratamiento de la afectación de grandes vasos en la EB. No hay estudios controlados ni evidencia de beneficio del tratamiento con anticoagulantes o agentes antiagregantes o antiplaquetarios para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) ni del uso de anticoagulación en las lesiones arteriales.

- ***Trombosis venosa profunda.*** Para el tratamiento de la TVP aguda se recomienda el uso de inmunosupresores (corticoides, AZA, CFM o CsA). Es importante la relativa ausencia de fenómenos embólicos en la EB, a pesar de los episodios trombóticos, por lo que el papel de la anticoagulación en la TVP es controvertido y precisa evaluación en estudios controlados. El tratamiento anticoagulante de las trombosis sigue siendo un tema de debate. Puede ser peligrosa en caso de aneurismas no diagnosticados. Su uso prolongado en los países de mayor prevalencia es mucho menor que en el resto. El uso de inmunosupresores reduce las recidivas de las trombosis venosas.
- ***Trombofilia/sospecha de tromboembolia pulmonar.*** Varios grupos de investigadores, especialmente los grupos de Estambul, sostienen que la frecuencia de embolias pulmonares en la EB no está aumentada y que es la presencia local de trombos pulmonares la que causa las manifestaciones clínicas y de imagen que generan confusión con las verdaderas embolias. Esto lleva a estos grupos a la firme decisión de no utilizar anticoagulación en estos pacientes y a insistir en la necesidad de utilizar corticoides e inmunosupresores para su tratamiento.
- ***Afectación arterial periférica y pulmonar.*** La enfermedad arterial de la EB causa importante morbimortalidad. Los aneurismas de las arterias periféricas requieren cirugía, aunque recidivan en un 30%. Se recomienda añadir pulsos mensuales de CFM combinados con 1 mg/kg/día de prednisolona, con disminución en pocos meses a 30 mg/día. El tratamiento médico de los aneurismas arteriales pulmonares debe ser enérgico con una estrategia similar. La anticoagulación está contraindicada y la reparación quirúrgica tiene alta mortalidad. La embolización endovascular debe usarse en casos de hemoptisis.
- ***Cirugía.*** La cirugía endovascular puede ser beneficiosa en arterias y venas de gran calibre. En un estudio de casos con enfermedad arterial extrapulmonar, la intervención más frecuente fue el *bypass* aortobiilíaco para los aneurismas de la aorta infrarrenal, y los aneurismas de las extremidades se trataron con injertos sintéticos. En el seguimiento se detectaron trombosis de los injertos, aneurismas en las anastomosis y aparición de nuevos aneurismas. Los autores señalan la importancia de la terapia inmunosupresora concomitante para prevenir complicaciones y recidivas.

Manifestaciones neurológicas

No hay estudios controlados que evalúen el tratamiento de las lesiones neurológicas. Para las formas parenquimatosas se recomienda el uso de corticoides, IFNα, AZA, CFM, MTX y aTNF. El uso prolongado de AZA puede mejorar el pronóstico de las lesiones parenquimatosas del sistema nervioso central. El tratamiento inicial suele hacerse con corticoides más CFM. Un pequeño estudio que necesita confirmación mostró que dosis bajas de MTX (7,5-12,5 mg/semana) detienen la progresión de la afectación neurológica crónica. Los aTNF pueden ser útiles en casos refractarios. El MMF demostró eficacia en 5 pacientes con afectación neurológica parenquimatosa. La CsA no debe usarse para

tratar las manifestaciones neurológicas parenquimatosas salvo que resulte imprescindible para el tratamiento de la inflamación ocular.

Para la trombosis del seno dural se recomienda el uso de corticoides.

Manifestaciones gastrointestinales

Tampoco hay evidencia terapéutica. Se utiliza de forma empírica el 5-aminosalicílico y, con menor frecuencia, la sulfasalacina y la AZA. Si las manifestaciones gastrointestinales aparecen en pacientes jóvenes, con reactantes inflamatorios elevados y alta puntuación en los índices de actividad, presentan peor respuesta y un mayor índice de recaídas. Pacientes con síntomas graves o persistencia de úlceras grandes de al menos 6 meses pueden recibir talidomida, infliximab o adalimumab.

PRONÓSTICO

Hasta un 60% de los pacientes no desarrolla manifestaciones graves de la enfermedad y esta disminuye su intensidad después de los 40 años de edad hasta desaparecer de forma progresiva. La enfermedad es generalmente más grave en jóvenes y varones. Las manifestaciones neurológicas o vasculares pueden retrasar su aparición hasta 5-10 años después del diagnóstico.

Las principales causas de muerte son la rotura de aneurismas pulmonares o periféricos, la afectación neurológica y la gastrointestinal. La tasa de mortalidad de la EB desciende a lo largo del curso de la enfermedad, probablemente por autolimitación de su actividad y ausencia de aterosclerosis acelerada. No se ha demostrado mayor incidencia de cánceres en la EB.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Behçet's disease and other autoinflammatory conditions. No. 12. Clin Exp Rheumatol 2012;30 Suppl 72.

International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28: 338-47. doi:10.1111/jdv.12107. [Epub 2013 Feb 26].

Yazici Y, Yazici H. Behçet's Syndrome. NuevaYork, Springer, 2010.

Página deliberadamente en blanco

43 ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

E. RIERA ALONSO ■ A. OLIVÉ MARQUÉS

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad inflamatoria autoinflamatoria de etiología desconocida. Fue descrita por primera vez en el año 1970 por Eric Bywaters, quien describió 14 casos de una enfermedad de inicio en la edad adulta (más de 16 años) con manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Still o forma sistémica de la artritis idiopática juvenil.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad infrecuente y, actualmente, no hay consenso sobre su incidencia y prevalencia en distintas poblaciones. Afecta ligeramente más a mujeres que a varones y la mayoría de pacientes son adultos jóvenes entre 16 y 35 años, aunque también se describen casos en mayores de 70 años. La incidencia estimada en estudios retrospectivos europeos es 0,1-0,4/100.000 habitantes.

ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS Y FISIOPATOLÓGICOS CON RELEVANCIA TERAPÉUTICA

La etiología de la ESA es desconocida. Clásicamente se ha aceptado la hipótesis de que sea un síndrome reactivo, donde varios agentes infecciosos actúan como desencadenantes en un huésped genéticamente predispuesto. A pesar de ello, no hay evidencia actualmente de una etiología infecciosa y tampoco se han confirmado asociaciones entre antígenos HLA y susceptibilidad a padecer la enfermedad.

Recientemente se ha sugerido que las alteraciones en la producción de citocinas debidas a una desregulación de la respuesta inmune tienen un papel fisiopatológico importante. Por un lado, se ha implicado la inmunidad innata con una activación de los macrófagos y neutrófilos, posiblemente bajo los efectos de la interleucina 18 (IL-18). Por otro lado, la inmunidad adaptativa, con predominancia de la respuesta Th1, como indica la ele-

vación de interferón γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), se ha asociado con actividad de la enfermedad. Además, recientemente también se ha relacionado la respuesta Th17 con la patogenia de la ESA, con una elevación de las citocinas relacionadas, incluyendo IL-1β, IL-6, IL-17, IL-18, IL-21 e IL-23. Por este motivo, aparte de los fármacos anti-IL-1 y anti-IL-6 como importante estrategia terapéutica en la ESA refractaria, la inhibición de IL-17 e IL-18 es prometedora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación típica de la ESA consiste en una tríada de síntomas que incluye fiebre en agujas, exantema evanescente y artritis o artralgias. No siempre están todos presentes al inicio de la enfermedad y también hay formas atípicas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes se hallan descritas en la mayoría de cohortes publicadas en lo últimos 10 años de distintas partes del mundo (tabla 43.1).

Fiebre

La fiebre alta es el síntoma de presentación en más del 95% de casos de ESA. El patrón clásico se da en forma de 1 o 2 picos diarios (> 39 ºC) de predominio vespertino y la temperatura suele normalizarse entre los picos. Suele ir precedida de odinofagia (80%), síntomas constitucionales, mialgias o artralgias, astenia y pérdida de peso.

Artritis

El dolor osteomuscular está presente en casi todos los pacientes al inicio de la enfermedad y empeora durante los picos febriles. Incluye mialgias (13-70%), artralgias (80-100%) y artritis (18-100%). Al principio, la artritis es leve, transitoria y oligoarticular y, a lo largo de los meses, puede convertirse en una poliartritis simétrica destructiva. La evolución de la artritis determinará el pronóstico de la enfermedad. Las articulaciones que se afectan con más frecuencia son rodillas, muñeca y tobillos, aunque también podemos encontrar afectación de codo, hombro, interfalángicas proximales y distales, metacarpofalángicas, metatarsofalángicas, temporomandibular y cadera. El lí-

TABLA 43.1

Frecuencia (%) de manifestaciones clínicas en la presentación de la enfermedad de Still del adulto en series recientes

	Baxevanos	Chen	Laskari	Riera	Kong	Franchini	Zeng	Lee
País	**Grecia**	**China**	**Grecia**	**España**	**China**	**Italia**	**China**	**Korea**
Año	2012	2012	2011	2011	2010	2010	2009	2009
N	22	61	25	41	104	66	61	71
Edad (años)	32	30	32	38	33	37	38	40
Mujeres (%)	32	52	48	61	66	58	74	88
Fiebre >39°C	100	100	96	100	100	95	100	100
Artralgia	91	80	88	98	sd	100	sd	85
Artritis	18	sd	60	88	90	79	82	sd
Exantema	73	79	64	93	95	79	89	84
Linfadenopatía	73	52	56	41	66	54	53	68
Hepatomegalia	sd	21	sd	22	sd	41	13	30
Esplenomegalia	sd	64	sd	17	sd	38	38	37
Serositis	sd	sd	20	15	sd	sd	sd	sd
Pleuritis	sd	11	sd	15	sd	18	18	15
Pericarditis	sd	10	sd	12	sd	14	25	14
Mialgia	sd	36	sd	sd	sd	70	28	70
Odinofagia	73	84	56	90	sd	58	72	57
Criterios inclusión	Yamaguchi	Yamaguchi	Yamaguchi	Yamaguchi	Yamaguchi	Yamaguchi	Yamaguchi	Yamaguchi

sd: sin datos.

quido sinovial es leve o moderadamente inflamatorio. Los hallazgos radiológicos iniciales suelen ser inespecíficos, con osteopenia y leve pinzamiento articular. La afectación del carpo con pinzamiento carpometacarpiano e intercarpiano y tendencia a la anquilosis se ha sugerido como un hallazgo característico para el diagnóstico diferencial entre ESA y artritis reumatoide. También se ha descrito la afectación de caderas con una rápida destrucción articular.

Exantema

El exantema típico es evanescente, asalmonado, macular o maculopapular y tiende a aparecer durante la fiebre. Afecta, sobre todo, al tronco y extremidades y presenta fenómeno de Koebner en el 30-60% de los casos.

Otras manifestaciones frecuentes

Odinofagia

Es frecuente al inicio de la enfermedad (55-90%) y suele recurrir en los brotes de la enfermedad. La exploración muestra una faringitis no exudativa con cultivos negativos para gérmenes patógenos.

Linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia

Se detecta en el 33-73% de los pacientes, y la cadena cervical es la más afectada. La esplenomegalia puede estar presente en el 17-64% y la hepatomegalia en el 20-90% de los casos. Se han descrito casos de insuficiencia hepática aguda grave que han requerido trasplante hepático.

Cardiopulmonar

La pericarditis, la pleuritis y los infiltrados pulmonares fugaces se describen en el 30-40% de los pacientes. Los pacientes tienen tos, dolor pleurítico y disnea. También se han descrito casos de enfermedad intersticial pulmonar grave.

Manifestaciones infrecuentes

A lo largo de los años se han descrito manifestaciones poco frecuentes como miocarditis, taponamiento cardíaco, meningitis aséptica y encefalitis, parálisis de pares craneales, convulsiones, uveítis, nefritis intersticial, glomerulonefritis colapsante y amiloidosis AA.

Mitamura	Cagatay	Mehrpoor	Singh	Uppal	Pay	Evensen	Appenz	Crispin
Japón	Turquía	Irán	India	Kuwait	Turquía	Noruega	Brasil	Méjico
2009	2009	2008	2008	2007	2006	2006	2005	2005
34	84	28	14	28	95	13	16	26
41	33	25	30	28	27	34	31	29
65	70	75	36	79	53	20	46	42
94	95	100	100	100	99	100	100	100
91	96	92	sd	100	100	sd	69	92
41	69	60	100	64	85	69	100	88
91	60	85	57	85	82	77	100	54
58	33	57	71	61	37	62	50	54
27	38	sd	57	35	45	23	81	38
64	29	32	57	57	42	23	31	46
sd	sd	sd	sd	sd	sd	23	sd	19
9	10	sd	7	17	22	sd	6	19
9	12	28	14	3	8	sd	13	19
50	13	sd	sd	sd	70	sd	50	61
85	65	93	36	57	66	62	56	65
Yamaguchi	Cush	Yamaguchi	Yamaguchi	Yamaguchi	Yamaguchi	Yamaguchi	Cush	Experto

Laboratorio

Las pruebas de laboratorio características de ESA no son patognomónicas, pero su presencia, junto con las manifestaciones clínicas, debería ayudar a establecer el diagnóstico clínico.

Los hallazgos del laboratorio son un reflejo de la inflamación sistémica y de la cascada de citocinas. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están invariablemente altas. Típicamente se acompañan de leucocitosis (> 10.000/µl) con neutrofilia (> 80%), anemia normocítica normocrómica y trombocitosis. Se puede encontrar alteración de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y gamma glutamiltranspeptidasa) en hasta un 75% de los pacientes; es más frecuente en pacientes con hepatomegalia y puede presentar un patrón de citólisis, colestasis o mixto. También se encuentra una marcada elevación de la ferritina en hasta un 70% de los pacientes. Valores superiores a 5 veces los límites altos de normalidad (40-20 ng/ml) sugieren la presencia de la enfermedad, con una sensibilidad del 80% y especificidad del 46%. Dicha elevación se correlaciona con la actividad de la enfermedad y se ha sugerido como un marcador serológico para monitorizar la respuesta al tratamiento.

La negatividad de los anticuerpos antinucleares y del factor reumatoide es uno de los criterios menores de Yamaguchi para el diagnóstico de ESA. A pesar de ello, se pueden encontrar a títulos bajos en menos del 10% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la ESA es por exclusión. Hay una serie de síntomas y signos clínicos claves como la fiebre en agujas, la odinofagia, el exantema evanescente, la artritis, la leucocitosis neutrofílica y la hiperferritinemia. Para el diagnóstico se utilizan los criterios de Yamaguchi (véase Cap. 70), que tienen una sensibilidad y especificidad del 96 y 92%, respectivamente. En el diagnóstico diferencial deben considerarse las infecciones (sistémicas y locales: abscesos), las neoplasias sólidas, el linfoma, los síndromes autoinflamatorios (síntomas intermitentes de años de evolución), el síndrome de Schnitzler, las vasculitis, el síndrome de hipersensibilidad a fármacos (síndrome DRESS *[drug reaction with eosinophilia and systemic symptons syndrome]*) y la artritis reactiva postestreptocócica. Por último cabe destacar que, a menudo y en el adulto, la ESA es una causa frecuente de fiebre de origen desconocido.

EVOLUCIÓN

Se describen 3 patrones evolutivos: monofásico, intermitente y crónico. El porcentaje de distribución es similar. Son factores pronósticos de cara a una evolución crónica la poliartritis al inicio, la afectación de hombros y caderas y el tratamiento con glucocorticoides a los 2 años del diagnóstico. Un 90% de los pacientes a los 10 años está en clase funcional I.

SITUACIONES CLÍNICAS DE DIFÍCIL MANEJO

Gestación

Se describen pacientes que durante y tras la gestación desarrollan una ESA. Cuando una paciente con ESA queda gestante se aconseja mantener el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) y glucocorticoides. Asimismo, en el caso de estar en tratamiento con anakinra puede mantenerse. No se aconseja la lactancia con este fármaco.

Coxitis

Es una complicación grave de esta enfermedad. Al estar en tratamiento con glucocorticoides deben descartarse la necrosis aséptica y las fracturas. El dolor es intenso e inflamatorio, puede ser unilateral o bilateral y es de progresión rápida y destructiva. El diagnóstico se realiza con la resonancia magnética. El paciente puede precisar ingreso, tracción mecánica e infiltración de la cadera. Puede plantearse el inicio o cambio a un tratamiento biológico.

Síndrome hematofagocítico

Un 10-15% de los síndromes hematofagocíticos son causados por la ESA. El solapamiento clínico es considerable. Debe considerarse en el caso de que una paciente con ESA presente citopenias y se acompañe de hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e hipofibrogenemia. El tratamiento se basa en bolos de glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas, fármacos biológicos e inhibidores de la calcineurina.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la gravedad de la afectación orgánica y de la extensión de la enfermedad. No hay guías de tratamiento y solo un trabajo aleatorizado, con anakinra. El grado de evidencia es 2C (fig. 43.1).

- Los antiflamatorios no esteroideos (AINE) se usan con frecuencia en primer lugar. Un 20% de pacien-

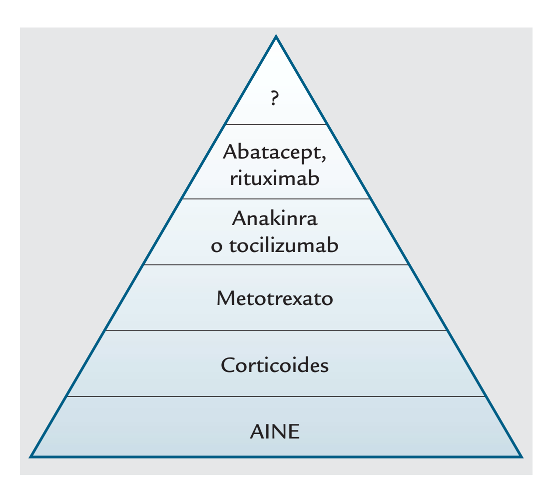


FIGURA 43.1 ■ Estrategia del tratamiento de la enfermedad de Still del adulto.

tes responden. El AAS (2-4 g/24 h) y la indometacina (150 mg/24 h) son los más utilizados. En el caso de afectación hepática no se aconsejan, ya que pueden precipitar fallo hepático.

- Los glucocorticoides se utilizan en caso de resistencia a AINE o en caso de afectación grave. Un 70% de pacientes responde. La prednisona (0,5-1 mg/kg/24 h) es la más utilizada. Un 20% de pacientes queda como dependientes de los corticoides. Los bolos de metilprednisona (500-1.000 mg/24 h durante 3 días sucesivos) se utilizan en casos de afectación grave y síndrome hematofagocítico.
- Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se utilizan al no responder a AINE o glucocorticoides. También en el caso de efectos secundarios o como ahorrador de glucocorticoides. El metotrexato (10-25 mg/7 días) y la ciclosporina (3-5 mg/kg/24 h).
- Tratamientos biológicos: anakinra produce una gran mejoría de las manifestaciones locales y sistémicas. Hay un trabajo aleatorizado que prueba su eficacia. La dosis es de 100 mg/24 h subcutáneos. Tocilizumab (4-8 mg/kg cada 2-4 semanas) también ha demostrado su eficacia en estudios abiertos. Los antagonistas del TNF-α también se han utilizado y no parecen tan eficaces, con excepción del infliximab. Por último hay casos aislados descritos de pacientes que responden a abatacept y rituximab.

En caso de resistencia de la ESA a todo tipo de tratamiento, hay evidencia de mejoría con el canakimubab en la artritis sistémica juvenil.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease. Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. Drugs 2008; 68: 319-37.

Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-onset Still's disease: from pathophysiology to targeted therapies. Int J Inflam 2012; 2012: 879020.

Pouchot J, Arlet JB. Biological treatment in adult onset Still's disease. Best Practice Res Clin Rheumatol 2012; 26: 477-87.

Reginato AJ, Schumarcher HR, Baker DG Jr, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literatura review with emphasis on organ failure. Semin Arthritis Rheum 1987; 7: 221-5.

Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Rashiwagi H et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1993; 20: 424-30.

Página deliberadamente en blanco

44 POLICONDRITIS RECIDIVANTE

J.A. ROMÁN IVORRA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por episodios de inflamación y destrucción progresiva del cartílago. Las estructuras cartilaginosas más frecuentemente afectadas incluyen las orejas, el árbol traqueobronquial, las articulaciones y el esqueleto axial. La inflamación puede extenderse para afectar a estructuras no cartilaginosas, pero ricas en proteoglicanos como los ojos, el oído interno, el corazón, los vasos sanguíneos y el riñón.

La PR puede ocurrir de forma aislada o en asociación con otras enfermedades (30%) habitualmente autoinmunes o hematológicas (cuadro 44.1). De hecho se ha propuesto que la PR se considere como un síndrome, con formas primarias o secundarias.

Su curso progresivo puede desencadenar una importante morbilidad y a veces la muerte (supervivencia a los 5 años del 74%).

R.J. von Wartenjorst fue el primero en describir esta enfermedad en 1923, pero fue en el año 1960 cuando C. Pearson acuñó el nombre con el que la conocemos en la actualidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual estimada es de unos 3,5 casos por millón de habitantes. Aunque puede aparecer a cualquier edad, suele comenzar entre los 20 y los 60 años, con un pico entre los 40 y los 50 años. Ocurre por igual en varones que en mujeres, pero habitualmente de raza blanca.

ETIOPATOGENIA

La causa es desconocida, pero existen mecanismos patogénicos propuestos que implican tanto a la inmunidad humoral como a la celular. Se han descrito anticuerpos anticolágeno tipo II en el suero del 33% de los pacientes con brote agudo de condritis. También se han descrito anticuerpos frente al colágeno tipos IX y XI, antimatri-

CUADRO 44.1
ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA POLICONDRITIS RECIDIVANTE

- Vasculitis sistémicas
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Sjögren
- Síndromes de solapamiento del tejido conectivo
- Artritis reumatoide
- Espondiloartritis
- Síndromes dismielopoyéticos
- Enfermedad de Hodgkin
- Diabetes mellitus
- Psoriasis

TABLA 44.1
Prevalencia de las manifestaciones clínicas en la policondritis recidivante

Órgano o sistema	%
Oreja-oído	89
Aparato locomotor	81
Nariz	72
Ojos	65
Laringe-tráquea-pulmón	56
Piel-mucosas	17
Cardiovascular	9

lina-I y antiproteínas oligoméricas de la matriz cartilaginosa. En la orina de los pacientes se detecta un fragmento del colágeno tipo II denominado neoepítopo del colágeno tipo II, útil como biomarcador de seguimiento de la destrucción del colágeno.

Parece que la inmunidad celular podría perpetuar la inflamación del cartílago. Linfocitos T CD4+, células plasmáticas, inmunoglobulinas y complemento se han aislado de lesiones de cartílago inflamado. También se han detectado citocinas de activación de los macrófagos (IL-8 y TNF-α).

El HLA DR4 está aumentado, pero no se han identificado subtipos predominantes. Sin embargo, hay un descenso del HLA-DR6.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones más frecuentes de inicio de la enfermedad son la condritis auricular y la artritis (20-30%). La condritis nasal y la inflamación ocular y/o respiratoria inician el cuadro entre un 10-15% de los casos. También puede comenzar como fiebre, pérdida de peso y fatiga, lo que hace retrasar el diagnóstico dada la ausencia de síntomas de condritis. La prevalencia de las manifestaciones clínicas en la PR se puede observar en la tabla 44.1.

Manifestaciones auriculares

La condritis auricular es el síntoma más característico de presentación de la PR. Consiste en dolor, hinchazón y enrojecimiento de la oreja (fig. 44.1), de inicio agudo o subagudo que respeta al lóbulo. El cuadro es típicamente bilateral, aunque se puede iniciar como unilateral. Los episodios recurrentes llevan a la destrucción del cartílago que adopta una apariencia fofa y sin forma, denominada "en coliflor". Prácticamente todos los pacientes desarrollarán esta manifestación a lo largo del curso. También se puede observar estenosis del conducto auditivo externo, condritis de la trompa de Eustaquio y otitis serosa media, que puede conducir a sordera de conducción. La vasculitis de la arteria auditiva interna puede causar sordera neurosensorial, con o sin disfunción vestibular.

Manifestaciones respiratorias

La condritis nasal puede presentarse hasta en un 70% de los pacientes a lo largo del desarrollo. Cursa como hinchazón, sensación de calor y eritema, y afecta a la por-



FIGURA 44.1 ■ **Inflamación de la oreja en paciente con policondritis recidivante.** Imagen cedida por el Dr. Javier Calvo Catalá, Hospital General Universitario de Valencia.



FIGURA 44.2 ■ Imagen de microscopia óptica de pabellón auricular de paciente con policondritis recidivante. Infiltración subpericóndrica de células inflamatorias. Cambios de tinción de la matriz cartilaginosa. Imagen cedida por el Dr. Javier Calvo Catalá, Hospital General Universitario de Valencia.

ción distal cartilaginosa del *septum* nasal. Los pacientes experimentan sensación de ocupación de dicha zona. Los episodios recurrentes conducen a la deformidad de la nariz en silla de montar. Más de la mitad de los pacientes presentarán condritis del cartílago laringotraqueal, dando lugar a disnea, tos o ronquera. La evolución dará lugar a complicaciones ventilatorias como estenosis subglótica, bronquial y colapso traqueal y bronquial. Tengan o no síntomas respiratorios habrá que hacer estudios espirométricos con curvas de flujo-volumen. Si hay alteraciones, entonces será necesario realizar estudios de imagen con tomografía computarizada (TC) torácica. La broncoscopia no se recomienda dado que puede provocar descompensación ventilatoria.

Manifestaciones oculares

El ojo se afecta en alrededor de un 65% de los pacientes. La manifestación más frecuente es la epiescleritis o la escleritis. También se puede ver queratoconjuntivitis seca, queratitis, perforación corneal, iritis, neuritis óptica, seudotumor orbital, edema palpebral o parálisis de la musculatura extraocular.

Manifestaciones osteoarticulares

Artralgias y artritis se presentan hasta en el 80% de los pacientes. Se trata de una artritis seronegativa asimétrica y migratoria que, a menudo, afecta a las esternoclaviculares, costocondrales y esternomanubriales, con brotes intermitentes. El líquido sinovial suele ser no inflamatorio y, aunque se puede observar pinzamiento articular por destrucción del cartílago articular y osteopenia yuxtaarticular, no se observan erosiones.

Manifestaciones mucocutáneas

Se pueden encontrar en la mitad de los pacientes. La piel se puede afectar hasta en un 30% de las formas primarias y hasta en un 90% en las formas asociadas a síndromes mielodisplásicos. Las aftas orales son la manifestación mucocutánea más frecuente. El síndrome MAGIC es un solapamiento entre Behçet y PR. Otras manifestaciones son el eritema nodoso, la púrpura, la *livedo reticularis*, la urticaria, el angioedema, el eritema multiforme y la paniculitis. La presencia de estas manifestaciones obliga a despistar una mielodisplasia subyacente.

Manifestaciones hematológicas

La PR se debería considerar como una manifestación paraneoplásica de los síndromes mielodisplásicos. Habitualmente, los pacientes suelen ser varones de edades entre 60 y 70 años.

Manifestaciones cardiovasculares

Aparecen en enfermos de PR de larga evolución e incluso en los que reciben y siguen recibiendo tratamientos inmunosupresores. La regurgitación aórtica es la complicación más frecuente (hasta un 10%); la regurgitación mitral es mucho menos frecuente (2%) y predomina en varones. Esta afectación valvular es el resultado de la degradación del colágeno por un fenómeno inflamatorio crónico. Se han descrito aortitis, aneurismas de la aorta torácica y abdominal, de la raíz aórtica, necrosis de la medida de la aorta, isquemia cardíaca, pericarditis y tromboflebitis. Las trombosis arteriales han sido descritas en el contexto de PR asociada a síndrome antifosfolípido.

Manifestaciones neurológicas

Son raras y cuando ocurren suele tratarse de neuritis óptica, parálisis del sexto par craneal, parálisis facial y disfunción audiovestibular. En resonancia magnética (RM) con gadolinio se describe la presencia de vasculitis cerebral activa.

Manifestaciones renales

El riñón se afecta infrecuentemente, menos del 10% de los casos, y habitualmente son manifestaciones de la enfermedad autoinmune asociada. En las formas de PR primarias la afectación renal se asocia a un número mayor de manifestaciones sistémicas (artritis y vasculitis extrarrenal) y a un peor pronóstico.

DIAGNÓSTICO

Está basado en la combinación de hallazgos clínicos. Los hallazgos de laboratorio y de imagen apoyan el diagnóstico clínico y la biopsia del cartílago puede confirmarlo. Aunque hay varios criterios diagnósticos, los más usados son los de McAdam de 1976 (cuadro 44.2) con una reciente modificación que requiere 3 o mas criterios y uno de los siguientes: *a)* respuesta clínica a antiinflamatorios como los corticoides o la dapsona, o *b)* confirmación histológica del cartílago cuando la enfermedad está inactiva (fig. 44.2).

Laboratorio

Anemia, leucocitosis, trombocitosis o eosinofilia. Aumento de reactantes de fase aguda. En las formas de PR secundarias se describen anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, factor reumatoide y antifosfolípidos.

Anatomía patológica

En la biopsia de cartílago se puede observar: pérdida de la basofilia del cartílago, degeneración de condrocitos, infiltrados perivasculares de polimorfonucleares y mononucleares, e infiltrados pericondrales de linfocitos T CD4+ y de células plasmáticas. Finalmente se observa tejido fibroso que sustituye al cartílago.

CUADRO 44.2

CRITERIOS DE McADAM PARA POLICONDRITIS RECIDIVANTE

- Condritis auricular bilateral
- Poliartritis seronegativa no erosiva
- Condritis nasal
- Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, escleritis/epiescleritis, uveítis)
- Condritis del tracto respiratorio (cartílagos laríngeos y/o traqueales)
- Disfunción cloclear y/o vestibular (pérdida de audición neurosensorial, tinnitus y/o vértigo)
- Diagnóstico: cuando se cumplen al menos 3 criterios

Imagen

Debe realizarse de forma sistemática radiografía de tórax y TC torácica. La RM nos ayudará a diferenciar la inflamación de la fibrosis. La tomografía por emisión de positrones-TC ayuda a detectar inflamación en cartílagos, aun en las formas con síndrome constitucional sin manifestaciones de condritis. La ecocardiografía será imprescindible cuando se sospeche afectación valvular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe realizar con traumatismos o infecciones de la oreja, sobre todo las formas unilaterales de PR, las cuales se pueden confundir con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa.*

También debemos diferenciarla de la granulomatosis con poliangeítis, la lepra o la sífilis congénita, ya que todas ellas pueden cursar con colapso de puente nasal.

La diferenciaremos de las artritis reactivas, la artritis reumatoide y de la sarcoidosis.

TRATAMIENTO

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se deben usar en caso de artralgias o artritis suaves.

La enfermedad ocular la trataremos con AINE y corticoides tópicos.

La condritis se tratará con colchicina 1 mg/día.

Los corticoides orales (10-20 mg de prednisona) los usaremos para el tratamiento de condritis auricular o nasal o para la artritis periférica que no responda a los tratamientos citados anteriormente.

La dapsona, de 50-200 mg/día, se usará en formas resistentes de condritis auricular o nasal, pero tiene importantes efectos secundarios.

Altas dosis de corticoides (1mg/kg peso y día oral o bolos intravenosos [i.v.] de 1 g durante 3 días) están indicados en escleritis, condritis laringotraqueal, compromiso de vía aérea, aortitis o afectación del VIII par craneal. Para reducir las dosis de corticoides se han usado metotrexato y azatioprina.

La enfermedad pulmonar grave, renal o cardíaca será tratada con ciclofosfamida oral o en pulsos i.v., junto con altas dosis de corticoides.

La ciclosporina A se puede usar ante el fallo de los anteriores.

La experiencia actual con terapias biológicas es muy limitada y su eficacia real y sus indicaciones se deben definir. Se han comunicado resultados positivos con anti-TNF-α, rituximab, anakinra, tocilizumab y abatacept.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Chopra R, Chaudhary N, Kay J. Relapsing polychondritis. Rheum Dis Clin N Am 2013; 39: 263-76.

Hong G, Kim H. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with relapsing polychondritis with airway involvement. Clinical Rheumatology 2013; 32: 1329-35.

Kemta Lekpa F, Kraus VB, Chevalier X. Biologics in relapsing polychondritis: A literature review. Semin Arthritis Rheum 2012; 41: 712-9.

Luthra HS. Relapsing polychondritis. En: Klippel JH, editor. Primer on the Rheumatic Diseases. Nueva York, Springer, 2008; 451-4.

Mateo Sanchis E, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, González-Cruz Cervellera MI, Pastor Cubillo MD, Rueda Cid A. Policondritis recidivante: estudio de cuatro pacientes. Rev de la Soc Valenciana Reum 2010; 3: 14-8.

McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson C. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine 1976; 55: 193-215.

Yokoyama T, Koyama N, Kodama K, Hagiwara K, Kanazawa M. 18-F-fluorodeoxyglucose positron emision tomography for relapsing polychondritis as a diagnostic approach and evaluation of disease activity. BMJ Case Rep 2009; 2009: 1591-3.

Página deliberadamente en blanco

45 ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4 (ER-IgG4) Y FIBROSIS RETROPERITONEAL

J. MULERO MENDOZA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es la consecuencia de un proceso inflamatorio que se presenta de forma focal o difusa, de localización única o múltiple, y que afecta a diversos órganos o tejidos. Anatomopatológicamente y de forma característica, la inflamación consiste en un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas productoras de IgG4, que se asocia a una forma típica de fibrosclerosis junto con flebitis obliterativa (en venas de calibre mediano y pequeño). A menudo se objetiva una elevación de los valores de IgG4 séricos y es característica la respuesta (al menos en las fases iniciales) al tratamiento con corticosteroides. Por su parecido con otros procesos, el diagnóstico definitivo, requiere confirmación histológica.

La ER-IgG4 es una entidad reconocida como tal recientemente. En 2003, investigadores japoneses encontraron una elevación de valores séricos de IgG4 en una alta proporción de pacientes con pancreatitis autoinmune. Enseguida se describieron pacientes con esta enfermedad sin afectación pancreática, por lo que propusieron la existencia de una nueva entidad denominada “enfermedad autoinmune relacionada con IgG4”. La ER-IgG4 afecta predominantemente a páncreas, tracto biliar, glándulas salivales, retroperitoneo y glándula tiroidea. Aunque otras localizaciones son menos frecuentes, la lista de órganos afectados por este proceso se incrementa de forma continua.

Aplicando el concepto de ER-IgG4 a procesos patológicos ya descritos en la bibliografía, se ha podido incluir como parte de esta enfermedad múltiples casos de seudotumor orbitario, la enfermedad de Mikulicz, el tumor de Küttner, la tiroiditis de Riedel, el seudotumor pulmonar inflamatorio, la colangitis esclerosante, el seudotumor renal inflamatorio, la aortitis abdominal inflamatoria, la fibrosis retroperitoneal (FRP), etc. (cuadro 45.1). Hay que señalar que no todos los casos previamente incluidos en estos procesos se deben a ER-IgG4. En los últimos años, con la información obtenida de revisiones principalmente retrospectivas, se ha identificado ER-IgG4 en el 58% de casos previamente definidos como FRP, en el 42% de sialoadenitis y dacrioadenitis esclerosante, en el 46% de inflamación orbitaria idiopática o en el 40% de casos de cistitis intersticial.

CUADRO 45.1

PROCESOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4

PROCESOS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS A ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

- Seudotumor orbitario
- Enfermedad de Mikulicz
- Fibrosis eosinofílica angiocéntrica
- Tumor de Küttner
- Fibrosis idiopática cervical
- Tiroiditis de Riedel
- Seudotumor pulmonar inflamatorio
- Pancreatitis autoinmune
- Colangitis esclerosante
- Seudotumor renal inflamatorio
- Aortitis crónica esclerosante
- Aortitis inflamatoria abdominal
- Fibrosis retroperitoneal

PROCESOS OCASIONALMENTE ASOCIADOS A ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

- Paquimeningitis hipertrófica idiopática
- Hipofisitis
- Neumonitis intersticial. Fibrosis pulmonar
- Mastitis esclerosante
- Pericarditis constrictiva
- Tumor gastrointestinal nodular fibrosante
- Mesenteritis esclerosante
- Nefritis tubulointersticial
- Nefropatía membranosa
- Seudolinfoma cutáneo
- Cistitis intersticial

Actualmente se acepta que: *a)* prácticamente cualquier órgano o tejido puede verse afectado por este proceso inflamatorio, si bien para el diagnóstico es útil considerar la implicación de los órganos “clásicos”, y *b)* un paciente puede presentar lesión en una sola o en varias localizaciones a la vez, o bien tener una afectación en distintas localizaciones de forma secuencial a lo largo del tiempo.

La FRP se define como presencia de tejido esclerótico en el retroperitoneo periaórtico o ilíaco. Puede ser idiopática (enfermedad de Ormond) o, más frecuentemente, secundaria a causas como fármacos (p. ej., analgésicos, bloqueadores beta), infección (p. ej., tuberculosis) o procesos malignos. Más de la mitad de los casos de FRP idiopática forman parte del espectro clínico de la ER-IgG4.

Aunque hay algunas diferencias histopatológicas entre las 2 formas descritas de FRP idiopática, hay autores que entienden que son fases del mismo proceso. En cualquier caso, y dado que el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento son los mismos, se analizarán de forma conjunta dentro de la ER-IgG4

NOMENCLATURA RECOMENDADA. EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad relacionada con IgG4 tiene múltiples sinónimos en la bibliografía, entre los que se encuentran: enfermedad sistémica relacionada con IgG4, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, fibrosclerosis multifocal, síndrome sistémico relacionado con IgG4 y muchos otros.

Los investigadores japoneses alcanzaron un consenso en 2010 para referirse a este proceso como “enfermedad relacionada con IgG4”, y es esta la denominación reconocida en la actualidad. Cuando la afectación se identifica en una localización determinada (p. ej., páncreas o glándulas salivales) se identifica con el sufijo de “relacionado con IgG4” (p. ej., pancreatitis relacionada con IgG4 o sialoadenitis relacionada con IgG4).

La información acerca de la epidemiología de la ER-IgG4 es escasa y confusa, dada la indefinición de esta entidad hasta épocas recientes. En Japón se ha comunicado una incidencia de 0,28 a 1,08 casos por 100.000 habitantes. Los varones se afectan con mayor frecuencia que las mujeres (2,6-5,1:1). La edad media de inicio suele ser avanzada (de 58 a 69 años de edad). Con frecuencia (del 6 al 40% de los casos) se constata historia de asma, eccemas o atopia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El rasgo morfológico clave para la definición de la ER-IgG4 es la marcada infiltración linfoplasmocitaria que evoluciona produciendo una fibrosis característica (radial o estoriforme). Este patrón de fibrosis se encuentra no solo en la ER-IgG4, sino que se ha descrito también en el histiocitoma fibroso o en neurofibromas, entre otros procesos.

Asimismo, en la ER-IgG4 se encuentra con frecuencia una flebitis obliterativa y un grado variable de infiltrado eosinofílico. En las glándulas de secreción exocrina, este infiltrado tiene un predominio periductal. Para diferenciar este proceso de otros tumores inflamatorios, es importante señalar que los neutrófilos suelen ser escasos y también son infrecuentes los granulomas.

El infiltrado inflamatorio está compuesto por una mezcla de linfocitos T (fundamentalmente CD8+) y B. No hay clonalidad en los distintos tipos celulares.

Estas lesiones inflamatorias se organizan formando masas que infiltran los tejidos. En la evolución hay una mezcla de inflamación linfoplasmocitaria y fibrosis creciente.

Para el adecuado diagnóstico anatomopatológico de la ER-IgG4 se requiere la confirmación inmunohistoquí-

mica de la presencia de células plasmáticas productoras de IgG4 (según distintos autores en una concentración de más de 30-50 células IgG4 positivas por HPF —campo de alta resolución—). Sin embargo, dado que hay otros muchos procesos en los que a nivel tisular se encuentran estas células, se requiere un análisis semicuantitativo, de modo que una relación entre células plasmáticas IgG4 y células plasmáticas totales (medidas en zonas de máxima infiltración celular) superior al 50% es altamente probatoria del diagnóstico.

ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS Y FISIOPATOLÓGICOS

Son múltiples los mecanismos inmunomediados que pueden contribuir al proceso fibroinflamatorio de la ER-IgG4.

En lo que respecta a la etiología se ha implicado tanto a factores de riesgo genéticos como a infecciones bacterianas (p. ej., *Helicobacter pylori*), sin que haya datos concluyentes.

Se piensa que la respuesta fisiológica IgG4 puede ser inducida por la exposición prolongada o repetida a determinados antígenos y, al igual que la producción de IgE, está controlada primitivamente por células T helper 2 (Th2). Las interleucinas 4 y 23 incrementan la producción de IgG4 e IgE, mientras que las interleucinas 10, 12 y 21 desplazan el balance entre IgGE e IgG4 hacia esta última.

La IgG4 es una inmunoglobulina única, tanto por su estructura como por su función. Constituye menos del 5% del total de IgG en personas sanas y es la subclase de IgG menos abundante. A diferencia de otras subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3), la concentración de IgG4 es muy variable entre personas sanas (de 1 a 140 mg/dl), pero es generalmente estable a lo largo del tiempo en un mismo individuo.

La IgG4 no activa la vía clásica del complemento de forma efectiva, por lo que clásicamente se ha considerado que tiene un papel escaso en la activación inmunológica. Otra característica de la IgG4 es la inestabilidad de los puentes disulfuro que unen 2 cadenas pesadas para formar una molécula de inmunoglobulina. En algunas circunstancias, la IgG4 tiene actividad de factor reumatoide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con ER-IgG4 a veces comienzan con síntomas constitucionales como malestar general, fiebre o pérdida de peso. Las manifestaciones clínicas más relevantes son las ocasionadas por el efecto masa del seudotumor inflamatorio.

La pancreatitis esclerosante relacionada con IgG4 se encuentra en el 2-11% de los casos de pancreatitis crónica. Los pacientes se presentan con una masa pancreática y/o ictericia obstructiva indolora. Por su parte, la afectación del tracto biliar (colangitis esclerosante relacionada con IgG4) se encuentra en el 50-90% de los pacientes con pancreatitis relacionada con IgG4, que clínicamente suele comenzar con ictericia obstructiva o fiebre.

En las glándulas salivales, la que con mayor frecuencia se afecta es la submandibular, que previamente se ha descrito como sialoadenitis crónica esclerosante o tumor de Küttner. Adicionalmente pueden afectarse otras glándulas como las parótidas. Las manifestaciones clínicas son las debidas a la aparición de masas induradas uni o bilaterales, que con frecuencia se confunden con un tumor maligno. Casi todos los casos de sialoadenitis crónica esclerosante corresponden a ER-IgG4. La enfermedad de Mikulicz se define como una inflamación bilateral, simétrica e indolora de las glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares. La ER-IgG4 es una de las causas más frecuentes de enfermedad de Mikulicz. Durante muchos años se ha incluido como un subtipo de la enfermedad de Sjögren, pero actualmente está claro que son procesos diferentes. La anatomía patológica y la escasa sequedad de mucosas, junto con la negatividad de anticuerpos anti-Ro y anti-La en la enfermedad de Mikulicz, son relevantes para el diagnóstico diferencial.

A nivel ocular, la ER-IgG4 afecta a las glándulas lacrimales y a los tejidos blandos circundantes. Habitualmente se presenta como inflamación indolora uni o bilateral de curso crónico (seudotumor orbitario), con o sin afectación de la agudeza visual o síntomas de "ojo seco". El diagnóstico diferencial de este proceso incluye, entre otros, el linfoma y el seudotumor inflamatorio de otros orígenes.

En la glándula tiroidea se han incluido, dentro del espectro de la ER-IgG4, tanto casos de tiroiditis de Hashimoto como de tiroiditis de Riedel.

La afectación de ganglios linfáticos es muy frecuente. Puede ser multifocal. Con mayor frecuencia se afectan los ganglios mediastínicos, abdominales y axilares. Las adenopatías pueden ser el síntoma o signo de presentación o aparecer en procesos establecidos. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo sobre todo con linfomas, metástasis tumorales o enfermedad de Castleman multicéntrica. Con este fin hay que considerar que en la ER-IgG4, las adenopatías habitualmente no son de gran tamaño (menos de 2 cm) y no suelen asociarse con sudoración nocturna. Los valores séricos de LDH son normales y habitualmente está elevada la IgG4. A

nivel anatomopatológico es importante señalar que en los ganglios de pacientes con ER-IgG4, a diferencia de lo que ocurre en otras localizaciones, habitualmente no se encuentra esclerosis ni flebitis (fig. 45.1).

A nivel pulmonar, la ER-IgG4 puede comenzar de forma insidiosa, con síntomas entre los que se incluye tos, dolor torácico, disnea o hemoptisis. Radiológicamente aparece como nódulos únicos o múltiples, consolidación y/o linfadenopatía hiliar.

En los casos de FRP, los signos y síntomas están relacionados con el atrapamiento y compresión de los uréteres, vena cava inferior, aorta y sus ramas o vasos gonadales. Inicialmente se presenta con síntomas inespecíficos como dolor difuso de espalda baja, flanco o abdomen. La compresión de la vena cava inferior causa edema de los miembros inferiores o escroto, o tromboflebitis profunda de las piernas, mientras que la afectación de los vasos y linfáticos gonadales puede resultar en hidroceles, molestia escrotal y disfunción eréctil. La compresión de la aorta y arterias ilíacas comunes produce claudicación y gangrena de las extremidades inferiores. La estenosis de las arterias renales puede producir hipertensión renovascular, mientras que la oclusión de las arterias mesentéricas superior e inferior pueden producir isquemia intestinal.

La aortitis no infecciosa representa un grupo de trastornos inflamatorios de la pared aórtica, en los que ha sido excluida la etiología infecciosa. Se ha descrito (generalmente en la aorta ascendente) en la arteritis de células gigantes, la enfermedad de Takayasu, la enfermedad de Behçet, la artritis reumatoide y en la espondilitis anquilosante. En procesos que forman parte del espectro de la ER-IgG4, como pancreatitis, FRP, fibrosis mediastínica o mesenteritis fibrosante, se ha encontrado periaortitis (predominantemente en la aorta abdominal), con infiltración de células IgG4+, por lo que se entiende que esta lesión forma parte del espectro clínico.

La ER-IgG4, también puede afectar a los riñones y al tracto urinario, bien como nefritis intersticial o como pielitis crónica esclerosante o seudotumor del uréter que se presenta como hidronefrosis.

Como afectación local o formando parte de un cuadro multifocal se han comunicado casos de ER-IgG4 que afectan mediastino, mama (mastitis esclerosante), mesenterio (mesenteritis esclerosante), sistema nervioso central (hipofisitis, paquimeningitis), piel, pericardio, vejiga urinaria (cistitis intersticial), próstata, vesículas seminales, senos paranasales o cuello uterino (fibrosis cervical idiopática).

La evolución del proceso es variable, oscilante y recurrente, y se han descrito casos de evolución espontánea o remisión.

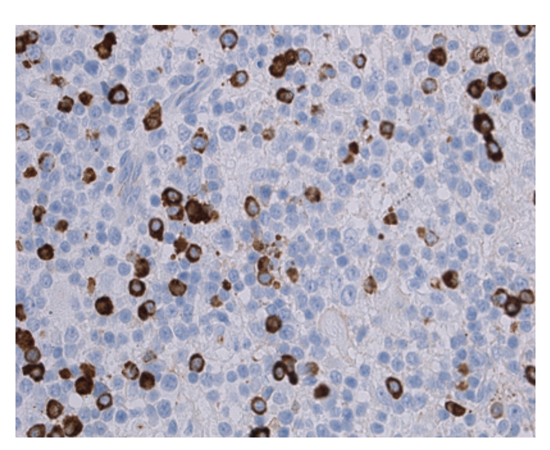


FIGURA 45.1 ■ Fragmento de ganglio linfático con centros germinales hiperplásicos y plasmocitosis interfolicular con células plasmáticas productoras de IgG4 frecuentes.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para el diagnóstico de ER-IgG4 es imprescindible la demostración de una infiltración tisular de células plasmáticas productoras de IgG4 según los criterios señalados previamente, pero solo este hallazgo no define a la enfermedad, dado que puede encontrarse en otros procesos.

La mayoría de los pacientes con ER-IgG4 tiene concentraciones elevadas de IgG4 en suero, en un rango extremadamente variable. Es importante tener en cuenta que un 30% de los pacientes con ER-IgG4 demostrada de forma inequívoca por medios histopatológicos e inmunohistoquímicos, tiene concentraciones normales de IgG4 en suero. En sentido contrario, se pueden encontrar valores elevados de IgG4 en otros procesos como dermatitis atópica, infecciones parasitarias, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o cáncer de páncreas.

Por estos motivos, el diagnóstico de ER-IgG4 se basa en la suma de datos clínicos, de imagen, analíticos e histopatológicos concordantes, junto con la exclusión de los procesos a considerar en el diagnóstico diferencial, tales como tumores malignos (cáncer, linfoma) o enfermedades similares (p. ej., colangitis esclerosante primaria, síndrome de Sjögren o enfermedad de Castleman).

Los investigadores japoneses han propuesto unos criterios para el diagnóstico de este proceso, que pueden ser de utilidad para un caso concreto. Estos criterios incluyen:

1. Aumento difuso o local o masas en 1 o más órganos.
2. Valores elevados de IgG4 (más de 135 mg/dl).
3. Datos histopatológicos: *a)* marcada infiltración de linfocitos y plasmocitos con fibrosis, sin infiltración neutrofílica; *b)* infiltración importante de

células plasmáticas IgG4 (más de 30/HPF) y/o una ratio de células IgG4/IgG de más del 40%; *c)* fibrosis radial (estoriforme), y *d)* flebitis obliterativa.

El diagnóstico de ER-IgG4 se establece si en un paciente con sospecha clínica se cumple alguno de estos datos en la siguiente asociación: 1 + 2, 1 + 3 (a, b), 2 + 3 (a, b) o 3 (a, b, c, d).

Recientemente se ha señalado la utilidad de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada para identificar afectación inflamatoria en pacientes con ER-IgG4. Puede ser de interés diagnóstico orientativo si se encuentran afectaciones "clásicas", para seleccionar sitios de biopsia accesibles o para el seguimiento.

TRATAMIENTO

La ER-IgG4 responde bien al tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores. Esta respuesta es peor en casos con fibrosis extensa y es frecuente la recurrencia tras la suspensión del tratamiento esteroideo.

Se emplea prednisona en dosis de 10-30 mg/día para la mayoría de los pacientes, siendo de 40-60 mg si hay complicaciones graves como pancreatitis, nefritis intersticial, neumonitis intersticial o hidronefrosis por FRP. Estas dosis se mantienen 2-4 semanas y se reducen hasta unas dosis de 2,5-5 mg/día, que se mantienen hasta 3 años. Raras veces son precisos pulsos de metilprednisolona (500 mg/semana × 3 semanas).

Como ahorradores de corticosteroides se han empleado azatioprina, metotrexato o micofenolato sódico. En pacientes con enfermedad recurrente o refractaria, el rituximab a dosis de 1.000 mg separados 15 días ha demostrado eficacia.

Para el control de la evolución se recurre, además de a la evolución clínica, al valor sérico de IgG4 y a las técnicas de imagen pertinentes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoinmune disease. J Gastroenterol 2003; 38: 982-4.

Khoroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian RP, et al. Rethinking Ormond's disease. Medicine 2013; 92: 82-91.

Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitigawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1310-5.

Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, Sudoh G, Ishigami K, Yajima H, et al. Necessity of early intervention for IgG4-related disease-delayed treatment induces fibrosis progression. Rheumatology 2013; 52: 679-83.

Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012; 366: 539-51.

Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum 2012; 64: 3061-7.

Página deliberadamente en blanco

46 SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

J.I. ARÓSTEGUI GOROSPE

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Los síndromes autoinflamatorios son los trastornos clínicos que se caracterizan por una inflamación anormalmente aumentada y en los cuales las células y moléculas del sistema inmune innato desempeñan un papel clave. Se han descrito formas hereditarias, con bases genéticas bien definidas, y formas no hereditarias (tabla 46.1).

EPIDEMIOLOGÍA

Todos los síndromes autoinflamatorios hereditarios se consideran enfermedades minoritarias debido a su baja prevalencia. La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad más frecuente de este grupo, tanto en España como en el ámbito mundial, y representa aproximadamente dos terceras partes del total. No se conocen con precisión ni la prevalencia ni la incidencia real de estas formas hereditarias, fundamentalmente por ser enfermedades infradiagnosticadas, probablemente como consecuencia de un conocimiento limitado de estas entre la comunidad médica.

Sin embargo, los mecanismos autoinflamatorios se están identificando como mecanismos fisiopatológicos claves en un número creciente de enfermedades no hereditarias, muchas de ellas con elevada incidencia, como aterosclerosis o diabetes mellitus tipo 2. Este mayor conocimiento de su fisiopatología está permitiendo la administración, con éxito, de novedosos tratamientos biológicos antiinflamatorios que ya habían demostrado su eficacia en los síndromes autoinflamatorios hereditarios.

TABLA 46.1

Clasificación de las enfermedades autoinflamatorias

Enfermedades autoinflamatorias hereditarias				
Enfermedad		**Acrónimo**	**Gen**	**OMIM**
Síndromes hereditarios de fiebre periódica	Fiebre mediterránea familiar	FMF	*MEFV*	249100
	Síndrome periódico asociado al receptor I del TNF	TRAPS	*TNFRSF1A*	142680
	Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica	HIDS	*MVK*	260920
Síndromes periódicos asociados a la criopirina	Urticaria familiar inducida por frío	FCAS	*NLRP3 (CIAS1)*	120100
	Síndrome de Muckle-Wells	MWS		191900
	Síndrome CINCA-NOMID	CINCA-NOMID		607115
Síndrome artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné		PAPA	*PSTPIP1 (CD2BP1)*	604416
Artritis granulomatosas pediátricas	Síndrome de Blau	BS	*NOD2 (CARD15)*	186580
	Sarcoidosis de inicio precoz	EOS		609464
Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1		DIRA	*IL1RN*	612852
Deficiencia del antagonista del receptor de IL-36		DITRA	*IL36RN*	614204
Síndrome de CANDLE (síndrome de Nakajo-Nishimura)		CANDLE	*PSMB8*	256040
Síndrome de Majeed			*LPIN2*	609628

Enfermedades autoinflamatorias no hereditarias			
Enfermedad		**Acrónimo**	**Gen/estímulo**
Trastornos en la producción de IL-1β	Gota		Cristales de acido úrico
	Seudogota		Cristales de pirofosfato cálcico
	Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (Still)	SoJIA	
	Síndrome de Schnitzler		
	Trastornos fibrosantes (asbestosis, silicosis, etc.)		Asbesto, sílice
Trastornos en la vía NF-κB	Enfermedad de Crohn	CD	*NOD2 (CARD15)*; muramildipéptido
Trastornos por plegamiento anómalo de proteínas del sistema inmune innato	Espondiloartropatías		*HLA-B*27*
Trastornos del complemento	Síndrome hemolítico-urémico atípico	aHUS	
	Degeneración macular asociada a la edad	AMD	*CFH*
Otros	Aterosclerosis		Colesterol

CANDLE: *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*; CINCA: *chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*; NOMID; *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*; OMIM: *online mendelian inherintance in man.*

ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS Y FISIOPATOLÓGICOS CON RELEVANCIA TERAPÉUTICA

Durante la última década se han obtenido notables avances en el conocimiento del sistema inmune innato y de los síndromes autoinflamatorios hereditarios. Todo ello ha permitido identificar las 4 vías fisiopatológicas en la autoinflamación, con claras repercusiones terapéuticas, que a continuación se referencian.

Eje inflamasoma-caspasa 1-interleucina 1β

El eje inflamasoma-caspasa 1-interleucina (IL) 1β constituye la vía principal de la autoinflamación. El inflamasoma es un complejo multiproteico de localización citosólica. Está constituido por caspasas proinflamato-

rias (caspasa 1, caspasa 5), proteínas acopladoras (ASC, cardinal) y miembros de la familia de receptores de tipo nod (criopirina, NALP1, etc.). Una vez ensamblado, el inflamasoma genera la forma activa de caspasa 1, que a su vez generará la forma activa de las IL proinflamatorias IL-1β, IL-18 e IL-33 (fig. 46.1A). Este proceso está estrechamente regulado por diferentes compuestos que actúan a modo de reguladores negativos. Los distintos síndromes autoinflamatorios hereditarios debidos a una mala regulación de este eje se pueden agrupar en:

- Síndromes debidos a mutaciones en proteínas constitutivas del inflamasoma (inflamasomopatías intrínsecas): síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS).
- Síndromes debidos a mutaciones en proteínas reguladoras del inflamasoma: FMF y síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA).
- Síndromes debidos a una producción incrementada de estimulantes del inflamasoma (síndrome periódico asociado al receptor I del factor de necrosis tumoral —TNF— [TRAPS]) o a una disminución de reguladores negativos (deficiencias de mevalonato cinasa).

Todas estas enfermedades presentan muy buenas respuestas al tratamiento con agentes bloqueadores de IL-1 (anakinra, canakinumab, rilonacept), que se consideran los fármacos biológicos de primera elección para ellas.

Finalmente debemos señalar la existencia de un síndrome autoinflamatorio hereditario denominado deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA), muy sensible al tratamiento con anakinra y estrechamente relacionado con la IL-1, pero a un nivel diferente del eje inflamasoma-caspasa 1. Este síndrome DIRA se produce por mutaciones del gen *IL1RN* que provocan la deficien-

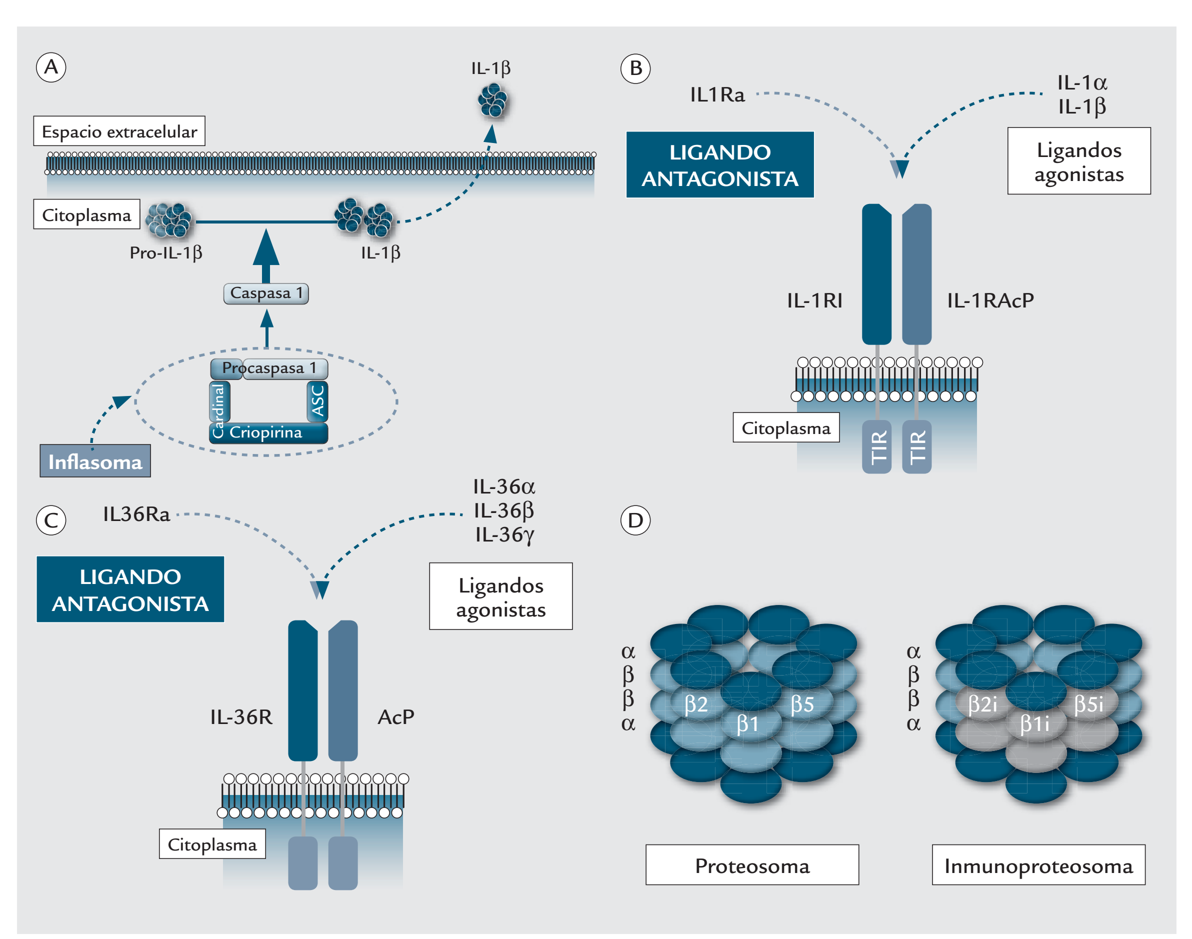


FIGURA 46.1 ■ A) Estructura del inflamasoma y esquema del procesamiento de la procitocina pro-IL-1β. B) Esquema del receptor de la IL-1 y de sus ligandos agonistas (IL-1α e IL-1β) y de su ligando antagonista (IL-1Ra). C) Esquema del receptor de la IL-36 y de sus ligandos agonistas (IL-36α, IL-36β e IL-36γ) y de su ligando antagonista (IL-36Ra). D) Esquema de la estructura del core central del proteosoma y del inmunoproteosoma.

cia total de la proteína IL-1Ra, una proteína antagonista natural de los ligandos agonistas IL-1α e IL-1β y que actúa sobre el receptor de IL-1 (fig. 46.1B).

Vía de la interleucina-36

La IL-36 es una citocina de la familia de la IL-1 que se expresa fundamentalmente en la piel. Presenta un mecanismo de regulación a nivel de su receptor similar al descrito para la IL-1, con unos ligandos de carácter agonista (IL-36α, IL-36β e IL-36γ) y uno de carácter antagonista (IL-36Ra) (fig. 46.1C). Recientemente se ha identificado la deficiencia completa de este ligando antagonista en pacientes afectados de psoriasis pustular generalizada. No se conoce un tratamiento efectivo para esta enfermedad. Sin embargo, las semejanzas fisiopatológicas con el síndrome DIRA sugieren que la forma recombinante de la proteína IL-36Ra, actualmente no disponible, pudiera ser un buen tratamiento para esta enfermedad.

Vía NF-κB

NF-κB es un factor de transcripción involucrado en múltiples respuestas celulares, que no son exclusivas del sistema inmune. Esta vía se activa por estímulos variados, presenta numerosos puntos de regulación y controla la expresión de múltiples proteínas involucradas en la inflamación. Se ha demostrado que es una vía crónicamente activa en múltiples enfermedades inflamatorias (artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, aterosclerosis, etc.). El único síndrome autoinflamatorio hereditario relacionado con esta vía es la artritis granulomatosa pediátrica (síndrome de Blau o sarcoidosis de inicio precoz) debida a mutaciones en el gen *NOD2.*

Vía del inmunoproteosoma

El proteosoma es una estructura citosólica cilíndrica compuesto por 4 anillos centrales (2 alfa y 2 beta) y subunidades reguladoras en sus extremos (fig. 46.1D). Cada uno de los anillos centrales está constituido por 7 subunidades diferentes y cada una de ellas está codificada por un gen diferente. La función del proteosoma es la degradación de proteínas, endógenas o exógenas, que estén ubiquitinadas. Durante la respuesta inmune normal, como consecuencia de las acciones de ciertas citocinas (p. ej., interferón gamma), se produce la sustitución de unas subunidades de los anillos centrales por otras, lo que genera una estructura denominada inmunoproteosoma, encargada de generar los péptidos que serán presentados por las moléculas HLA. Recientemente se han descrito mutaciones en algunas subunidades del inmunoproteosoma, como las responsables del síndrome autoinflamatorio CANDLE *(chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature).*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síndromes autoinflamatorios hereditarios se caracterizan por una inflamación sistémica y sus principales manifestaciones son la fiebre y las afectaciones digestivas, musculosqueléticas, articulares, cutáneas y neurológicas. Estas manifestaciones se acompañan de una intensa reacción de fase aguda (aumento de la velocidad de sedimentación globular, del valor plasmático de proteína C reactiva, de la proteína SAA1, de la ferritina, de los factores de complemento, etc.) y de un característico perfil hematológico (leucocitosis, marcada neutrofilia, trombocitosis, anemia de proceso crónico). A continuación se desglosan las principales manifestaciones de las diferentes enfermedades autoinflamatorias.

Síndromes hereditarios de fiebre periódica

Constituye el principal grupo dentro de los síndromes autoinflamatorios hereditarios e incluye la FMF, el síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS) y el TRAPS. Habitualmente se inician en edad pediátrica, por debajo de los 10 años de edad, en forma de episodios inflamatorios periódicos o recurrentes de duración variable. Las manifestaciones principales de cada entidad son diferentes (tabla 46.2).

Síndromes periódicos asociados a criopirina

Bajo este nombre se incluyen 3 entidades diferentes, todas ellas transmitidas con un patrón de herencia autosómico dominante, y que representan grados de gravedad creciente de la misma enfermedad: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío, el síndrome de Muckle-Wells y el síndrome crónico infantil neurológico, cutáneo y articular (CINCA-NOMID). Habitualmente se inician en la infancia y en algunos casos están presentes en el nacimiento. La principal manifestación al inicio es un exantema urticariforme generalizado asociado a una intensa reacción de fase aguda. Conforme aumenta la edad, y en función del fenotipo clínico, se pueden observar otras manifestaciones como fiebre, astenia intensa, dolor abdominal, artralgias, artritis, artropatías deformantes, cefalea, conjuntivitis, papiledema, sordera neurosensorial, rasgos dismórficos y amiloidosis secundaria (tabla 46.2).

Artritis granulomatosas periódicas (síndrome de Blau/sarcoidosis de inicio precoz)

Es una enfermedad transmitida con un patrón dominante. Se inicia en edad infantil, habitualmente por debajo de los 4 años de edad, en la forma de una oligo o poliartritis simétrica, crónica, de grandes y pequeñas articulaciones y con una tenosinovitis exuberante, y ha-

TABLA 46.2

Principales manifestaciones clínicas de los síndromes hereditarios de fiebre periódica y de los síndromes periódicos asociados a criopirina

	FMF	TRAPS	HIDS	CAPS		
				CINCA-NOMID	MWS	FCAS
Comienzo	Antes 20 años (80%)	■ Variable ■ Inferior a 10 años	Durante primer año (70%)	Edad neonatal	Antes de los 5 años	Nacimiento
Duración episodios	1-3 días	Más de 7 días	3-7 días	Persistente	3-7 días	12-24 h
Periodicidad	1 episodio/ 3-4 semanas	Variable	1 episodio/ 4-6 semanas	Persistente	1 episodio/ 4-6 semanas	Dependiente exposición al frío
Fiebre	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Febrícula
Manifestaciones digestivas	■ Peritonitis estéril (90%) ■ Dolor abdominal muy frecuente ■ Estreñimiento	■ Dolor abdominal frecuente (90%) ■ Estreñimiento	■ Dolor abdominal frecuente ■ Diarrea	Dolor abdominal	■ Dolor abdominal ■ Estreñimiento	Malestar abdominal
Manifestaciones osteomusculares	■ Artralgias ■ Mono u oligoartritis	■ Intensas mialgias migratorias ■ Artralgias ■ Monoartritis	■ Artralgias ■ Oligoartritis	■ Artritis recurrente ■ Artropatía deformante ■ Contracturas	■ Artromialgias ■ Artritis recurrente	Artromialgias
Manifestaciones cutáneas	Eritema erisipeloide en dorso de pierna y pie	■ Exantema maculopapular migratorio	Exantema maculopapular	Exantema urticariforme	Exantema urticariforme	Exantema urticariforme
Manifestaciones oculares	Poco frecuentes	■ Edema periorbital ■ Conjuntivitis	Poco frecuentes	■ Papiledema ■ Conjuntivitis ■ Uveítis	Conjuntivitis	Conjuntivitis
Linfadenopatías	Poco frecuentes	Ocasionales	■ Muy frecuentes ■ Laterocervicales bilaterales	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Otras manifestaciones	Pleuritis ocasionales			Meningitis crónica aséptica	■ Meningitis crónica aséptica ■ Sordera neurosensorial	
Amiloidosis AA	■ Poco frecuente ■ Variable según mutación y etnia	2-25%, dependiente de mutación	Muy poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente (25-35%)	Poco frecuente
Proteína	Pirina-marenostrina	Receptor I TNF	Mevalonato cinasa	Criopirina		
Gen	*MEFV*	*TNFRSF1A*	*MVK*	*NLRP3 (CIAS1)*		

CAPS: *cryopyrin-associated periodic syndromes*; CINCA: *chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome*; FCAS: *familial cold autoinflammatory syndrome*; FMF: fiebre mediterránea familiar; HIDS: síndrome de hiper-IgD y fiebre periódicas; MWS: *Muckle-Wells syndrome*; NOMID: *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*; TNF: factor de necrosis tumoral; TRAPS: TNF *receptor-associated periodic síndrome*.

bitualmente acompañada de fiebre y exantema cutáneo. Por estas características clínicas es bastante frecuente que muchos de estos pacientes reciban un primer diagnóstico erróneo de artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. Conforme la enfermedad progresa pueden aparecer nuevas manifestaciones, las más frecuentes son las oculares (uveítis anterior, coroiditis multifocal, etc.).

Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné

El PAPA es una enfermedad dominante debida a mutaciones del gen *PSTPIP1*. Comienza en la infancia y sus manifestaciones suelen aparecer de manera secuencial. En una primera fase aparece una monoartritis recurrente de grandes articulaciones, con un liquido sinovial de aspecto purulento, pero estéril. Posteriormente se presentan las manifestaciones cutáneas de tipo pioderma gangrenoso, hidrosadenitis y, en la pubertad, aparece un acné quístico, grave y generalizado, de mal control médico.

Deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1

La DIRA es una enfermedad de herencia recesiva, consecuencia de mutaciones bialélicas del gen *IL1RN* que provocan la deficiencia total de la proteína IL1Ra. Comienza en la primera infancia como un exantema pustular generalizado y una intensa reacción de fase aguda. Conforme progresa aparecen nuevas manifestaciones: lesiones osteolíticas multifocales, ensanchamiento de clavículas y costillas, periostitis estéril, artropatía de la rodilla, hepatosplenomegalia y vasculitis.

Deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 36

La deficiencia del antagonista del receptor de IL-36 es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones del gen *IL36RN* que dan lugar a la deficiencia completa de la proteína IL36Ra. Habitualmente se inicia en edad pediátrica como episodios recurrentes de psoriasis pustular generalizada, en ocasiones eritrodérmica, que pueden afectar a cualquier parte de la superficie corporal y que pueden requerir hospitalización. Estas manifestaciones cutáneas van acompañadas de manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar general y alteraciones hematológicas y bioquímicas.

Síndrome CANDLE

Se trata de una enfermedad de reciente descripción, consecuencia de mutaciones en genes codificantes para subunidades del inmunoproteosoma. Tiene una herencia autosómica recesiva, un inicio en la primera infancia y entre sus principales manifestaciones destacan un exantema cutáneo maculopapular eritematoso o violáceo, fiebre, eritema y edema periorbital y periorificial, lipodistrofia progresiva, hepatoesplenomegalia, artritis, fallo de medro y una marcada anemia de proceso crónico.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la actualidad no existen pruebas bioquímicas o funcionales que permitan obtener el diagnóstico definitivo de estos síndromes autoinflamatorios hereditarios, recayendo éste en los estudios genéticos. La única excepción la constituye el síndrome HIDS, cuyo diagnóstico definitivo se puede obtener tanto genética como bioquímicamente mediante la detección de una excreción urinaria elevada de ácido mevalónico durante los episodios inflamatorios, asociado a la demostración de una reducción de la actividad funcional de la enzima mevalonato cinasa. Se han propuesto ciertos criterios clínicos, no consensuados internacionalmente, para algunas de estas enfermedades (FMF, TRAPS, HIDS).

Hay numerosas enfermedades que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de estas enfermedades, destacando: *a)* las enfermedades infecciosas y neoplásicas que pueden cursar en forma de fiebre recurrente; *b)* las enfermedades autoinmunes sistémicas, que pueden presentar mucha sintomatología que se solapa con los síndromes hereditarios de fiebre periódica; *c)* la artritis idiopática juvenil, especialmente en su forma de inicio sistémico, que presenta sintomatología muy parecida a la de los síndromes CAPS y de las artritis granulomatosas pediátricas; *d)* el síndrome de Marshall o síndrome PFAPA, con manifestaciones clínicas muy similares al síndrome HIDS; *e)* la enfermedad de Still del adulto, con manifestaciones similares a las de los síndromes CAPS; *f)* la enfermedad de Whipple, y *g)* la psoriasis pustular generalizada.

TRATAMIENTO

Durante muchos años, los pacientes han recibido múltiples fármacos antiinflamatorios y antibióticos, habitualmente con una eficacia nula o limitada en el control de los síntomas y para evitar la recurrencia de los episodios agudos. En los años setenta se demostró la utilidad de la colchicina diaria (0,5-1 mg/día por vía oral) para la prevención de la recurrencia de los episodios inflamatorios de la FMF y, unos años más tarde, se demostró su utilidad en la prevención del desarrollo de amiloidosis secundaria en esta enfermedad. Por todo ello, la colchicina oral constituye el tratamiento de primera línea para la FMF.

Pero la colchicina resulta ineficaz en el resto de síndromes autoinflamatorios hereditarios, cuyo tratamiento estaba fundamentalmente constituido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, habitualmente durante períodos prolongados y a dosis elevadas, con el consiguiente riesgo iatrogénico. La identificación de la implicación del receptor I del TNF en el síndrome TRAPS hizo posible el empleo, con éxito, de los fármacos bloqueadores de TNF, especialmente etanercept (0,4 mg/kg subcutáneos [s.c.] 2 veces por semana en niños; 25 mg s.c. 2 veces por semana en adultos) y, posteriormente, en otros síndromes como el síndrome HIDS, los síndromes CAPS y el síndrome PAPA.

La demostración de una producción constitutiva excesiva de IL-1β en los síndromes CAPS permitió la administración del bloqueador de IL-1 anakinra (1 mg/kg/día en niños; 100 mg/día en adultos) en dichos síndromes, con una eficacia espectacular en el control de la enfermedad y un buen perfil de seguridad. Estudios posteriores con este fármaco y con otros bloqueadores de IL-1 (canakinumab, rilonacept) permiten afirmar en la actualidad que los fármacos bloqueadores de IL-1 se deben considerar los fármacos de elección para el tratamiento de los síndromes CAPS.

Asimismo, las buenas respuestas observadas a los fármacos bloqueadores de IL-1 (anakinra y canakinumab) en otros síndromes autoinflamatorios hereditarios (síndrome HIDS, síndrome TRAPS, FMF resistente a colchicina, síndrome PAPA) y no hereditarios (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, seudogota, diabetes mellitus tipo 2), bien en la forma de ensayos clínicos bien en la forma de casos aislados, permiten vislumbrar a estos fármacos como los más adecuados para el tratamiento de enfermedades de base autoinflamatoria y, muy especialmente, para las mediadas por el eje inflamasoma-caspasa 1-IL-1β.

No obstante, la eficacia clínica limitada de anakinra y los efectos beneficiosos de corticoides (0,5-1.0 mg/kg/día en edad pediátrica) y bloqueadores de TNF en las artritis granulomatosas pediátricas permiten sugerir estos últimos tratamientos como los de elección en aquellas enfermedades autoinflamatorias mediadas por la vía NF-κB.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En ausencia de un tratamiento eficaz, las manifestaciones clínicas de los pacientes con síndromes autoinflamatorios hereditarios estarán presentes, por regla general, a lo largo de toda su vida. Algunos pacientes pueden experimentar mejorías más o menos largas durante ciertas épocas, por motivos no muy bien conocidos, como ocurre por ejemplo en algunos pacientes adultos afectados del síndrome HIDS. Sin embargo, lo habitual es que la enfermedad esté presente de manera más o menos continua, con la posibilidad añadida de aparición de complicaciones tardías, que condicionarán en gran medida la calidad y la expectativa de vida de estos pacientes. Entre estas complicaciones tardías debemos destacar:

- ***Amiloidosis sistémica de tipo AA (amiloidosis secundaria).*** Se debe al depósito tisular de un fragmento de escisión de la proteína sérica del amiloide (SAA1). Es una amiloidosis sistémica que puede afectar a múltiples órganos y tejidos. La forma clínica de presentación más habitual es la de un deterioro progresivo de la función renal, que puede conllevar su pérdida total y la necesidad de instaurar diálisis y/o transplante renal. El principal factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación son unos valores séricos de la proteína SAA1 elevados o muy elevados durante períodos muy prolongados.
- ***Sordera neurosensorial bilateral y progresiva.*** Es una complicación frecuente (35-60%) de las formas más graves de síndromes CAPS (síndromes de Muckle-Wells y CINCA-NOMID), de causa desconocida. Suele empezar en la segunda-tercera décadas de la vida y, en ausencia de tratamiento, tiene un curso progresivo. Se han descrito mejorías notables, en ocasiones hasta la normalización, tras la administración precoz de bloqueadores de IL-1.
- ***Afectación ocular grave.*** La uveítis es una de las manifestaciones oculares más frecuentes de los síndromes autoinflamatorios hereditarios, especialmente frecuente en las artritis granulomatosas pediátricas. En estos pacientes, las uveítis son de intensidad moderada o grave, de difícil control y no es infrecuente que provoquen pérdidas totales o parciales de la visión.
- ***Desarrollo de artritis erosivas, deformidades y contracturas articulares y atrofias musculares.***
- ***Artropatías deformantes en rodillas y tobillos.*** Son muy características del síndrome CINCA-NOMID y del síndrome DIRA y, a diferencia de las anteriores complicaciones, pueden estar ya presentes en la edad pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, Van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. N Engl J Med 2009; 360; 2426-37.

Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reload: a clinical perspective. Cell 2010; 140: 784-90.

Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, Paller AS, Si N, Babay S, et al. Mutations in proteosome subunit type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. Arthritis Rheum 2012; 64: 895-907.

Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei X-Y, Fraitag S, et al. Interleukin-36 receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. N Engl J Med 2011; 365: 620-8.

Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol 2009; 27: 621-68.

Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. Pediatric Granulomatous Arthritis: An International registry. Arthritis Rheum 2006; 54: 3337-44.

47 SARCOIDOSIS

J.F. GARCÍA LLORENTE

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis se define por su lesión anatomopatológica, la presencia de granulomas no necrosantes de células epitelioides en los órganos afectados, que puede evolucionar hacia su resolución (60%) o bien a la conversión en tejido conectivo hialino. El diagnóstico se basará en la existencia de dichos hallazgos anatomopatológicos y, en su defecto, se deberá ser muy riguroso para excluir todo tipo de diagnósticos alternativos.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia varía desde 64 pacientes por 100.000 habitantes en Suecia, hasta 0,2 en Portugal, con valores para España de 1,2. En Estados Unidos, los afroamericanos presentan una mayor frecuencia de afectación que los caucásicos. Generalmente se manifiesta entre los 20 y los 45 años de edad, algo más en las mujeres. Los diferentes patrones clínicos y las manifestaciones extratorácicas se distribuyen de manera diferente entre razas y etnias, siendo el síndrome de Löfgren más común entre caucásicos y raro en Japón, donde destacan por su mayor frecuencia con respecto a Europa las manifestaciones oculares y cardíacas. El lupus pernio y otras manifestaciones cutáneas, consideradas típicas de enfermedad crónica, son más comunes en afroamericanos que en caucásicos. La mortalidad global está en torno al 5% y, fundamentalmente, afecta a pacientes con fibrosis pulmonar.

ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS Y FISIOPATÓLOGICOS CON RELEVANCIA TERAPÉUTICA

La etiopatogenia es desconocida, pero se cree que la interacción entre antígenos, factores genéticos y la respuesta inmune, puede determinar el patrón de presentación de la enfermedad, su progresión y pronóstico. Se sospecha que en la etiopatogenia están implicados exposiciones ambientales y agentes infecciosos (fig. 47.1).

Factores genéticos

Está clara la predisposición hereditaria por el mayor riesgo de padecer la enfermedad en familiares cercanos a los

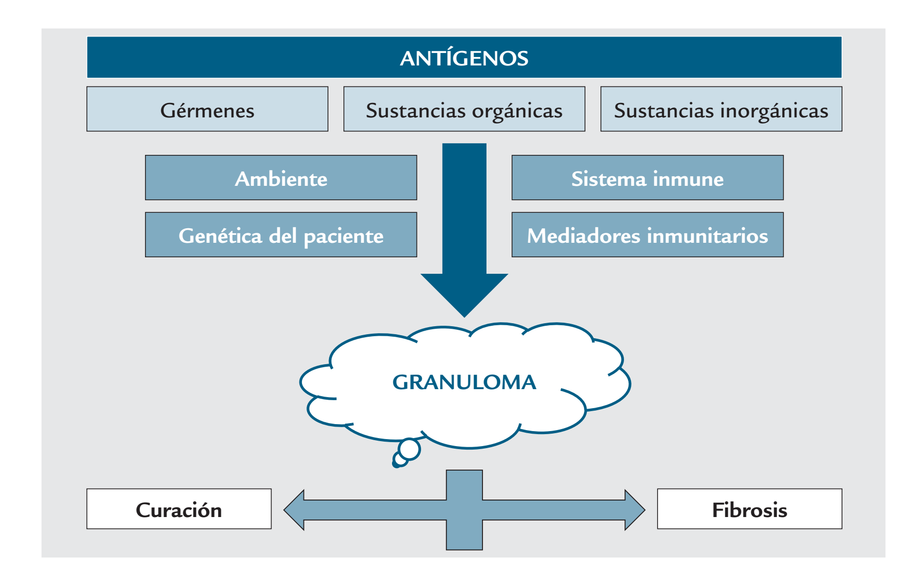


FIGURA 47.1 ■ Modelo hipotético de la inmunopatogénesis de la sarcoidosis.

pacientes y en el estudio ACCESSS americano se ha dado un riesgo relativo de 4,7. La asociación más documentada es del HLA-DRB1 y, sobre todo, de algunos de sus alelos con diferentes fenotipos de sarcoidosis. Hay relación con diferentes antígenos HLA de clase II, probablemente por el hecho de que algunos alelos del HLA son más eficientes en presentar diferentes antígenos y, por tanto, en influir en la respuesta inmune y la subsiguiente inflamación. También hay relación con genes encargados de la activación de las células T o implicados en la defensa microbiana y polimorfismos del gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), que altera su producción (no su estructura). Parece que la activación inmunitaria es local.

Microorganismos

Se han involucrado muchos como patógenos, pero no se considera una enfermedad infecciosa sino una respuesta inmune exagerada de un sujeto con una susceptibilidad genética frente a patrones moleculares asociados a patógenos o comensales inocuos. Están reconocidos las micobacterias, *Mycoplasma*, *Chlamidia*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnés* y virus (herpes, coxackie, citomegalovirus, retrovirus y Epstein-Barr).

Factores ambientales

Insecticidas, sílice, talco, berilio. El tabaco se ha asociado negativamente con la sarcoidosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Principalmente afecta a los pulmones, piel y ganglios linfáticos. En un 10-30% de los casos, la enfermedad se hace crónica o progresa a fibrosis provocando un daño tisular permanente.

Manifestaciones pulmonares

Es el órgano más afectado, 90-95% de los casos, por lo que todos los pacientes afectados de sarcoidosis debieran ser estudiados con una radiografía pulmonar y un test de función pulmonar. Los síntomas más frecuentes son disnea, tos, dolor y opresión torácica. Las radiografías están alteradas en más del 90% de los casos y se puede apreciar: adenopatía hiliar bilateral, adenopatías mediastínicas e infiltrados parenquimatosos, principalmente en los lóbulos superiores. En el 85% de los pacientes, a los 2 años las lesiones se han estabilizado, mejorado o incluso desaparecido. Más de la mitad de los pacientes son asintomáticos al principio y tienen linfadenopatía bilateral en la radiografía. Los tests de función pulmonar son anormales en el 20% de los pacientes del estadio I radiológico y en el 40-70% de los estadios más avanzados. También puede causar hipertensión pulmonar y obstrucción de las vías aéreas por granulomas o por la propia fibrosis que distorsionan las vías aéreas.

Manifestaciones oculares

Es obligatoria la revisión oftalmológica, aunque no haya síntomas (un tercio de las uveítis anteriores). Aparecen en el 10-50% de los enfermos europeos y americanos, y en el 50 al 90% de los japoneses. La presentación más habitual es la uveítis anterior, dos tercios de los casos. La uveítis crónica puede dar complicaciones secundarias como el glaucoma, la queratopatía en banda y las cataratas. Puede ser difícil distinguir entre las complicaciones de la sarcoidosis y las que producen la terapia corticosteroide. La uveítis posterior está asociada a mayor riesgo

de enfermedad del sistema nervioso central. La uveítis secundaria a sarcoidosis puede presentarse con cualquier patrón de afectación, sin que pueda decirse que haya uno característico de esta enfermedad. La neuritis óptica se presenta con pérdida parcial o total de la visión y es una emergencia que requiere tratamiento inmediato para evitar una ceguera permanente.

Manifestaciones cardíacas

Clínicamente se observan solo en el 5% de los pacientes, pero en autopsia este porcentaje se eleva hasta el 27%. Puede dar alteraciones en la conducción (desde alteraciones electrocardiográficas asintomáticas hasta arritmias fatales), pericarditis y fallo cardíaco. La monitorización con Holter parece ser más sensible que el electrocardiograma para su detección. Es responsable del 13 al 25% de las muertes relacionadas con la sarcoidosis en Estados Unidos y del 58 al 85% en Japón. Debería considerarse el diagnóstico de sarcoidosis en cualquier joven con alteraciones de la conducción y fallo cardíaco sin causa conocida. En un estudio, hasta el 19% de pacientes de los menores de 55 años y con marcapasos por bloqueo auriculoventricular inexplicado tenía sarcoidosis, comprobada en la biopsia cardíaca. No se recomienda la biopsia cardíaca por su baja rentabilidad y sí el uso de métodos menos invasivos como el estudio con galio, la resonancia magnética (RM) con gadolinio o la tomografía por emisión de positrones. Para monitorizar la sarcoidosis cardíaca basta con determinar la fracción de eyección de la función cardíaca y realizar un Holter.

Manifestaciones neurológicas

Tiene predilección por la base del cerebro. La afectación del sistema nervioso ocurre en el 5 al 15% de los pacientes y, generalmente, en los 2 primeros años desde el inicio de la enfermedad. La presentación más frecuente es la neuropatía craneal, sobre todo del séptimo par, que produce parálisis facial en su distribución motora inferior (parálisis de Bell). También puede ocasionar masas en el sistema nervioso central, alteraciones neuroendocrinas, encefalopatía, convulsiones, síntomas cognitivos y de comportamiento y sarcoidosis espinal. La RM, con o sin gadolinio, es el método preferente de diagnóstico, aunque los hallazgos no son específicos y se deben correlacionar con los datos clínicos. El análisis del líquido cefalorraquídeo demuestra pleocitosis linfocítica y descenso de la glucosa con elevado número de proteínas, pero tiene una sensibilidad y especificidad muy bajas.

Manifestaciones cutáneas

Presentes en el 20% de los pacientes, es la forma de presentación en un tercio de los casos. Dentro de las más comunes están la forma papular, en placas y el eritema nodoso. La forma papular se puede acompañar de una forma aguda de sarcoidosis con linfadenopatía hiliar, uveítis aguda y aumento de los ganglios linfáticos, que generalmente desaparece en los 2 primeros años. Suele aparecer en la cara, generalmente alrededor de los párpados y de los pliegues nasolabiales. El pronóstico es benigno y generalmente las lesiones desaparecen sin dejar cicatriz. La forma de placas generalmente se desarrolla en la espalda, nalgas, cara y superficies extensoras de las extremidades. Se asocia con enfermedad crónica y se ha reportado una persistencia de hasta el 93% de los casos a los 2 años. Puede curar con cicatrices permanentes y pérdida del pelo. El eritema nodoso es la lesión no específica más común que se desarrolla hasta en el 25% de los casos de sarcoidosis. Está asociado con una enfermedad transitoria, que no suele requerir tratamiento. La tríada de eritema nodoso, poliartritis aguda y adenopatía hiliar bilateral, con o sin infiltrados parenquimatosos, se conoce con el nombre de síndrome de Löfgren. Se trata de una forma de sarcoidosis autolimitada que se resuelve en el 80% de los casos antes de los 2 años.

El lupus pernio consiste en una induración violácea y telangiectásica, crónica, que afecta predominantemente a la nariz y los pómulos. Las lesiones pueden confluir en placas y afectar al tracto respiratorio superior causando ulceración nasal, obstrucción y perforación del septo.

Otras manifestaciones

Se pueden detectar granulomas en el 50-60% de las biopsias hepáticas, pero solo el 35% tiene alterados los tests de función hepática y presentan síntomas del 5 al 15%. Solo se tratan los casos sintomáticos. Las alteraciones importantes de la funcionalidad hepática son raras y convendría descartar otras causas. La afectación esplénica ocurre en el 10-50% de los casos y no suele necesitar tratamiento. Las lesiones de vías respiratorias altas suelen pasar desapercibidas. Suelen afectar a los senos nasales ocasionando congestión nasal y epistaxis. La artritis aguda se suele asociar al eritema nodoso y afecta al 40% de los pacientes. Puede preceder a la sarcoidosis en meses y los tobillos son los más frecuentemente afectados, seguidos por las rodillas. Su curso es benigno y generalmente se resuelve entre 3 a 6 meses, y se convierte en crónica en menos del 0,2% de los pacientes. Las lesiones óseas suelen ser asintomáticas y menos del 12% de los pacientes tiene enfermedad muscular clínica (rentabilidad de la biopsia del 50-80%). La alteración del metabolismo del calcio es común y la prevalencia de la hipercalciuria (del 40 al 62%) es mucho mayor que la presencia de hipercalcemia (del 5 al 10%). Es más co-

mún en la raza blanca y se debe al aumento de la producción de 1-25 OH vitamina D debido a la conversión de la 25 OH-vitamina D en los macrófagos activados, por lo que se pueden encontrar valores bajos de esta última en la sarcoidosis debido a la conversión a su forma activa. El tratamiento de estos pacientes con vitamina D puede llevar a la nefrolitiasis o fallo renal. La linfadenopatía periférica aparece en el 10% de los pacientes y puede acompañarse también de linfopenia, anemia y pancitopenia hasta en el 30% de los pacientes. El síndrome de Heerfordt o fiebre uveoparotídea (poco frecuente, pero muy típico) se manifiesta con uveítis, crecimiento parotídeo, parálisis facial y fiebre. El síndrome de Mikulicz se caracteriza por el aumento bilateral de los parótidas y sublinguales así como de las glándulas submandibulares y lacrimales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (fig. 47.2)

El diagnóstico de sarcoidosis está firmemente afianzado por la presencia de granulomas no caseificantes en la histología, pero la sola presencia de inflamación granulomatosa es insuficiente para su diagnóstico, y son necesarios además hallazgos clínicos o radiográficos para excluir otras enfermedades granulomatosas. Se debe descartar tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, lepra, leishmaniasis y sífilis, y otras causas no infecciosas como la intoxicación con berilio, zirconio y pigmentos de los tatuajes. La ECA está elevada en suero en el 60% de los pacientes, y si el aumento es mayor del 50% del límite mayor de la normalidad, es altamente demostrativo de sarcoidosis. Los valores están influenciados por polimorfismos del gen de la ECA y la corrección de los valores en función de estos polimorfismos se ha postulado como de valor diagnóstico y pronóstico. Dado que se produce por las células epitelioides de los granulomas, se ha pensado que pudiera correlacionarse con la extensión de los granulomas, pero dichos valores no han demostrado valor predictivo para el pronóstico o la necesidad de tratamiento.

TRATAMIENTO (tablas 47.1 y 47.2)

La sarcoidosis asintomática no se debería tratar, dado que el riesgo del tratamiento supera los beneficios. Se corre el riesgo de que la inflamación progrese, pero normalmente se necesitan meses de enfermedad activa y suele dar síntomas. Excepciones son la sarcoidosis ocular y las alteraciones del metabolismo del calcio.

Tratamiento corticoide

Es el tratamiento de elección.

Sarcoidosis pulmonar

Se trata en caso de tener síntomas (considerar los tests de función pulmonar). Una radiografía alterada no debería ser causa de inicio del tratamiento, aunque se debe realizar para excluir otros procesos cardiopulmonares que puedan dar síntomas parecidos. Se usan dosis de 20 a 40 mg de prednisona durante 1-3 meses y para el mantenimiento se reduce a 5-10 mg/día durante al menos 1 año (recomendación empírica y basada en que las

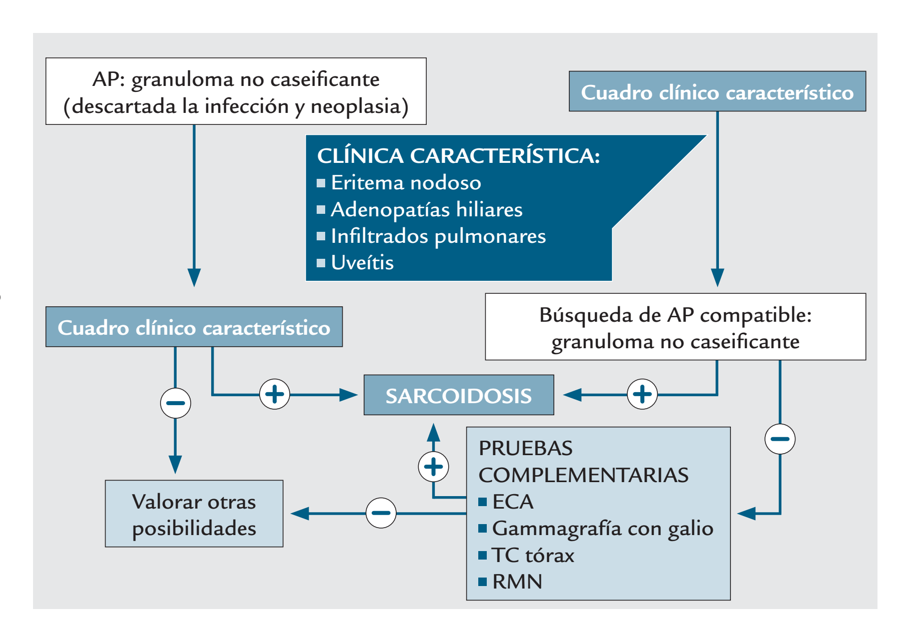


FIGURA 47.2 ■ Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de sarcoidosis.

TABLA 47.1

Fármacos para el tratamiento de la sarcoidosis

Órgano/Clínica	Tratamiento de elección
Pulmón	CDE
Uveítis anterior	Colirio-CDE, ciclopéjicos
Uveítis posterior	CDE
Neuritis óptica	CDE, pulsos CDE i.v.
Eritema nodoso	AINE
Lesiones dérmicas localizadas	CDE-intralesionales, CDE-tópicos
Lesiones dérmicas difusas, lupus pernio	CDE
> Transaminasas, asintomático	No tratar
Síntomas de afectación hepática	CDE, AZA, HCQ, IFX, ADA
Artritis	AINE
Bloqueo cardíaco sintomático, arritmia asintomática y disfunción ventricular izquierda	CDE, apoyo externo
Síntomas neurológicos leves a moderados, o graves (convulsiones, coma)	CDE, pulsos CDE i.v., MTX, HCQ, MIC, CFM, ADA, IFX
Hipercalcemia asintomática < 11 mg/dl	Líquidos
Hipercalcemia asintomática > 11 mg/dl, nefrolitiasis > creatinina	CDE
Obstrucción nasal, epistaxis, ronquera	CDE intralesionales
Afectación aérea	CDE, cirugía

ADA: adalimumab; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AZA: azatioprina; CDE: corticoides; CFM: ciclofosfamida; HCQ: hidroxicloroquina; i.v.: intravenosos; IFX: infliximab; MIC: micofenolato; MTX: metotrexato.

recaídas son más comunes con períodos más cortos de tratamiento). Los corticoides inhalados solo se indican en pacientes con mucha tos o como ahorrador de corticoides sistémicos.

Sarcoidosis extrapulmonar

- ***Sarcoidosis ocular.*** Es importante tratarla siempre, incluso la asintomática. En la uveítis anterior aislada confinada a la cámara anterior es suficiente el uso de corticoides tópicos. En la uveítis posterior o intermedia se necesitan corticoides por vía oral y a veces intraocular. Se trata durante un período más corto, de 3 a 6 meses, por la posibilidad de provocar cataratas y glaucoma. Por ello, los agentes ahorradores de corticoides se consideran en fases más tempranas. En caso de afectar el nervio óptico (neuritis óptica) se recomiendan altas dosis de corticoides intravenosos (i.v.) (1 g/día de metilprednisolona durante 3-5 días).
- ***Sarcoidosis cardíaca.*** Se recomiendan 30-40 mg/día de prednisona como tratamiento inicial.
- ***Neurosarcoidosis.*** Hasta el 71% de los pacientes pueden ser refractarios y se producen recaídas incluso con 20-25 mg/día de prednisona. Se recomienda comenzar el tratamiento con dosis de 40-80 mg/día.
- ***Sarcoidosis cutánea.*** Provoca fundamentalmente un problema estético. Se recomienda una dosis inicial de 20-40 mg/día de prednisona. Puede tratarse con inyecciones intralesionales y corticoides tópicos. El lupus pernio generalmente responde a corticoides, aunque mayoritariamente suele necesitar tratamiento con infliximab.
- ***Articulaciones.*** Los antiinflamatorios no esteroideos deberían utilizarse como primera opción antes que los corticoides.

TABLA 47.2

Dosis de los diferentes fármacos para el tratamiento de la sarcoidosis

Fármaco	Dosis
Corticoides	■ 20-40 mg/día de prednisona o su equivalente ■ Pulsos de metilprednisolona de 0,5-1 g en 3-5 días, seguidos de corticoides orales
Metotrexato	7,5-30 mg/semanales
Azatioprina	50-200 mg/día
Leflunomida	10-20 mg/día
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día
Micofenolato	1.000-1.500 mg/2 tomas al día
Infliximab	■ 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y después cada 6-8 semanas. Puede aumentarse hasta 5 mg/kg ■ Contraindicados en estado funcional del la AHA III y IV
Adalimumab	■ 40 mg subcutánea cada 2 semanas ■ Contraindicados en estado funcional de AHA III y IV

Agentes antisarcoideos adicionales/ ahorradores de corticoides

Es raro que la enfermedad no responda a los corticoides (salvo en la neurosarcoidosis). Dosis de mantenimiento

de más de 10 mg/día de prednisona se consideran inaceptables. Con la excepción del infliximab, la mayoría de los agentes adicionales tardan varios meses en mostrar su eficacia máxima, lo que se debe tener en cuenta antes de calificarlos de ineficaces. Para ello habría que esperar al menos 1 mes tras la introducción del nuevo fármaco.

Metotrexato

El fármaco más estudiado y preferido como ahorrador de corticoides.

Antimaláricos

Tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina son particularmente eficaces en el tratamiento de la forma cutánea como monoterapia o junto a los corticoides. Al ser fármacos lentos se recomienda utilizarlos con corticoides que actúan más rápido. La hipercalcemia, la hipercalciuria y la artritis también responden a estos tratamientos.

Azatioprina

Actúa sobre los linfocitos T (papel fundamental en la patogénesis). Como ahorrador de corticoides (falta de respuesta o efectos secundarios).

Leflunomida

Como ahorrador de corticoides, particularmente útil cuando el metotrexato ha tenido una buena respuesta pero se ha debido suspenderlo por efectos secundarios.

Micofenolato

Su mayor utilidad puede estar en la neurosarcoidosis o en la forma cutánea, como tercera línea de tratamiento.

Ciclofosfamida

Solo en los casos refractarios a corticoides y agentes secundarios, así como en los muy gravess. Se prefieren las dosis i.v. a las orales por mejor tolerancia y menos dosis acumulativa.

Antifactor de necrosis tumoral

Infliximab ha demostrado ser eficaz en ensayos clínicos, tanto en sarcoidosis pulmonar como en la extrapulmonar, particularmente en el lupus pernio y en la neurosarcoidosis. Suele obtenerse una respuesta en pocas semanas. Se sitúa en tercera línea de tratamiento. Se puede considerar en segunda o incluso inicialmente junto con los corticoides en casos de sarcoidosis grave y en segunda línea en los casos de lupus pernio y neurosarcoidosis. La mayoría de los pacientes se reactivan despué de que se suspende el tratamiento, por lo que hay que mantenerlo o administrar otro fármaco posteriormente. También parece que adalimumab pudiera ser útil, pero no así etanercept. Se han descrito casos de sarcoidosis secundaria al uso de anti-TNF.

Para acabar podemos decir que la sarcoidosis es una enfermedad que muchas veces nos obliga a desarrollar el arte médico en su mayor extensión, que tiene un buen pronóstico en la mayoría de las ocasiones y con una respuesta muy buena a los corticoides de manera global.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, Judson MA. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. Drug Des Devel Ther 2013; 12: 325-38.

Haimovic A, Sánchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I and part II. Cutaneous and extracutaneous disease. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 699.e1-18; quiz 717-8 y 719.e1-10; quiz 729-30.

Müller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G. Pathogenesis of sarcoidosis. Presse Med 2012; 41: 275-87.

King CS, Kelly W. Treatment of sarcoidosis. Dis Mon 2009 ;55: 704-18.

Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. Chest 2011; 139: 174-82.

Spagnolo P, Luppi F, Roversi P, Cerri S, Fabbri LM, Richeldi L. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. Am J Med 2012; 125: 118-25.

Sección 11

MANEJO PRÁCTICO DE LOS TRATAMIENTOS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

EDITOR – SANTIAGO MUÑOZ FERNÁNDEZ

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

48 CORTICOIDES

J. CARBONELL ABELLÓ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

El efecto metabólico de los corticosteroides se produce al inducir un aumento de la capacidad neoglucogénica del hígado y el aumento del catabolismo de los distintos tejidos, incluido el linfoide. Por tanto, los efectos generales de los corticosteroides son inseparables de las acciones específicas por los que los prescribimos y aparecerán siempre en relación con la dosis y el tiempo que los usamos.

Ni la acción antiinflamatoria ni la inmunosupresora, dependientes de la dosis, están disociadas de las acciones generales. Por otra parte, su uso en tratamientos prolongados fuera de las situaciones de emergencia se asocia a grados variables de supresión hipofisaria de la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa).

La medida y grado del efecto buscado deben contrapesarse siempre con los efectos adversos esperados y cuando el balance es claramente positivo su prescripción debe realizarse buscando siempre las dosis mínimas efectivas, las dosis únicas matutinas y, cuando la actividad de la enfermedad lo permita, la reducción progresiva de dosis y el paso, también cuando sea posible, a las dosis a días alternos en la búsqueda de la adecuada supresión de la actividad de la enfermedad, de la minimización de los efectos adversos y, finalmente, de su retirada.

Utilizamos como sinónimos los términos corticosteroides y glucocorticoides, aunque este último sea más específico cuando lo usamos en tratamiento, ya que excluye a los mineralcorticoides. Su acción, vida media y estructura varían entre los diferentes preparados. La prednisona, una de las formas más utilizadas, requiere de su hidroxilación antes de ser activa. Si se produce su metilación (metilprednisona) o fluorización (triamcinolona) o ambas (dexametasona), su efecto glucocorticoide se potencia.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Las moléculas del fármaco entran en las células del organismo a través de la unión a receptores de membrana que facilitan su paso al citoplasma y sus acciones sobre

la síntesis de proteínas, enzimas que regulan el ciclo celular en un amplio abanico de acciones metabólicas, así como funciones relacionadas con todos los aspectos de la inflamación. La diversidad de funciones del receptor y los valores relativos del receptor alfa o beta influyen en la sensibilidad celular al fármaco. La señalización intracelular activada por los corticoides está disminuida con altos valores del receptor B, la activación de las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK) o con los anticuerpos frente a la lipocortina 1. Las acciones celulares de los corticoides se producen a través de la inhibición del NF-κB. A dosis altas (100 mg/día), los glucocorticoides saturan los receptores y aparece un efecto no ligado a los genes.

Absorción y metabolismo

Su absorción por vía oral es rápida y su efecto biológico máximo se observa entre las 2 y las 8 h. Se unen en un alto grado a las proteínas plasmáticas y en el caso de la hidrocortisona llegan al 95%. Los corticoides sintéticos se unen menos que el cortisol endógeno a su proteína transportadora. En el caso de la prednisolona, su unión a la transcortina es del 60%, la de la prenisona del 5% y la de la metilprednisona, dexametasona, betametasona o triamcinolona del 1%. Su vida media oscila, según el preparado, entre 1 y 4 h. La vida media de la prednisolona es de unas 3 h y su aclaramiento aumenta en su administración intravenosa. Este varía según el momento del día de su administración, es menor durante la mañana y se incrementa por la tarde. Así, las administraciones tempranas por la mañana complementan las variaciones normales de la secreción endógena de la cortisona y aumentan el bloqueo de las citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 6. Por otra parte, las administraciones en dosis única matutina alteran menos el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

La prednisona se metaboliza rápidamente en el hígado, por el citocromo P450, a prednisolona. Con una eliminación 13 veces más lenta que la prednisona, su eliminación es hepática y se produce en la mayoría de preparados entre 1 y 3 h. La eliminación está retardada en enfermedades hepáticas y renales y la inducción enzimática por otros fármacos puede alterarla con efectos clínicamente relevantes.

Mecanismo de acción

A pesar de no ser claramente conocido a través de qué mecanismo ejercen su función, los corticoides dan lugar a una disminución de la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, receptor de IL-2, interferón- , IL-6, TNF). Actúan dando lugar a un aumento de la secreción de lipocortina, que a su vez inhibe a la fosfolipasa A2. Esta enzima convierte a los fosfolípidos de membrana en ácido araquidónico, con la consecuente producción intracelular de prostaglandina, leucotrienos y radicales libres. Los corticoides inducen la MAPF, que da lugar a la inactivación de la familia de las MAPK y también modula la transcripción de la COX-2.

En una acción independiente de la vía génica, los corticoides activan el óxido nítrico endotelial. A bajas concentraciones, los corticoides inhiben enzimas responsables de la síntesis de colagenasa, elastasa y la activación del plasminógeno. Tienen efecto directo en las funciones y número de los linfocitos T, aumentan el número de los polimorfonucleares circulantes y aumentan su adhesión a las células endoteliales.

INDICACIONES

Utilizamos los corticosteroides buscando 2 tipos de efectos, el antiinflamatorio y el inmunosupresor.

Como antiinflamatorio

Los utilizamos en artritis a dosis bajas en administración única por la mañana en multitud de procesos que cursan con inflamación articular. En las artropatías inflamatorias se usan en espera del efecto de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y suelen mantenerse de forma intermitente según la situación clínica del paciente. La realidad nos muestra lo frecuente, generalizado y necesario que es su uso, dado que tenemos muchos pacientes tratados con enfermedades mínima y moderadamente activas. Para muchos profesionales han sustituido total o parcialmente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el control de los síntomas residuales de una enfermedad bien o moderadamente controlada.

En las artritis agudas no infecciosas los utilizamos en infiltraciones intraarticulares y también en infiltraciones de entesis y en otras patologías de partes blandas. La selección del preparado suele ser la prednisona o la metilprednisona en administración oral, y la parametasona o la triamcinolona en las infiltraciones.

En inmunosupresión

Los utilizamos solos o en combinación con otros fármacos buscando la supresión rápida de la actividad de una enfermedad autoinmune. Solemos utilizar la vía oral en dosis de hasta 1 mg/kg de prednisona o metilprednisolona. Reservamos la vía intravenosa para las dosis más altas y cuando buscamos mucha rapidez de efecto, siempre en bolos de hasta 1 g. En situaciones críticas se pueden administrar cada 6 u 8 h.

POSOLOGÍA E INDICACIONES

El miedo a los corticosteroides ha ido disminuyendo en paralelo a su mejor conocimiento y a la constatación de los efectos adversos de los AINE. Es decir, utilizamos más los corticoides y los analgésicos y menos los distintos AINE, especialmente los más potentes. Como principio general debemos recordar siempre: usar la mínima dosis efectiva, el mínimo tiempo posible, si es posible asociados a un agente que permita disminuir su dosis, en dosis única matutina, a días alternos si la patología lo permite y, en administración crónica, asociados a fármacos que prevengan la pérdida de masa ósea, con gastroprotección si se asocian a AINE y siempre en pacientes informados de sus efectos adversos potenciales. En la tabla 48.1 se presentan las dosis equivalentes de los diferentes glucocorticoides disponibles.

TABLA 48.1

Equivalencias de glucocorticoides

Glucocorticoide	Dosis equivalente (mg)	Actividad mineral-corticoide	Vida media (h)
Acción corta			
■ Hidrocortisona	20	Media	8-12
Acción intermedia			
■ Deflazacort	6,5	Nula	12-36
■ Prednisona	5	Baja	12-36
■ Metilprednisolona	4	Nula	12-36
■ Triamcinolona	4	Nula	24-48
Acción prolongada			
■ Parametasona	2	Nula	36-54
■ Dexametasona	0,75	Nula	36-72
■ Betametasona	0,6	Nula	36-72

EFECTOS ADVERSOS

La aparición de efectos adversos es inseparable de la consecución del efecto terapéutico deseado; cuando el balance entre ambos es positivo para el paciente se produce su prescripción. También sabemos que la aparición de efectos adversos está directamente relacionada con la dosis y el tiempo de uso. Es importante recordar la importancia que para los pacientes tienen toxicidades que nos preocupan menos como la ganancia de peso, la fragilidad cutánea y otras.

Óseos

La osteoporosis inducida por los corticosteroides es bien conocida y la relación causa-efecto ha sido bien establecida. Las fracturas vertebrales han sido la consecuencia del tratamiento prolongado con corticoides que no se han asociado a tratamientos preventivos.

Los tratamientos con corticoides reducen la densidad mineral al tiempo que alteran la calidad ósea y se asocian a un aumento significativo de fracturas. Los efectos óseos de los corticoides se detectan a dosis muy bajas y pueden llegar a ser clínicamente significativos. El uso preventivo de los bifosfonatos en tratamientos medios o prolongados con corticoide ha mostrado una reducción significativa de fracturas axiales y periféricas. Diferentes sociedades han publicado guías para la prevención de fracturas en pacientes tratados con corticosteroides.

La osteonecrosis es una complicación significativa del uso de los corticoides a dosis altas, especialmente en el lupus eritematoso sistémico. Está más relacionada con la dosis máxima utilizada que con la dosis acumulativa, quizás por su efecto directo sobre la apoptosis de las células óseas.

Musculares

Los efectos de los corticoides sobre el músculo se manifiestan con su uso a largo plazo y son excepcionales a dosis bajas. Los hallazgos de biopsia y de electromiografía son poco específicos y, usualmente, solo la mejoría clínica con la reducción de dosis clarifica el caso. La clínica es especialmente difícil de dilucidar en pacientes afectados de enfermedades articulares o de edad avanzada.

Cardiovasculares

Los corticoides inducen aumento de las cifras tensionales, en pacientes con hipertensión previa, y aumentan la retención de fluidos a través de su efecto sobre la natriuresis. Su efecto sobre el perfil lipídico, y por tanto sobre la arteriosclerosis, se presentaría y sería significativo en tratamientos prolongados y a dosis superiores a los 5 mg/día. Los episodios cardiovasculares se duplican en tratamientos a dosis altas. Se han descrito arritmias en los tratamientos con pulsos de corticosteroides, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, y su aparición es rara con velocidades de perfusión bajas.

Metabólicos y endocrinos

Los corticoides aumentan la glucemia en diabéticos y, ocasionalmente, se han descrito comas no cetósicos e hiperosmolares en pacientes prediabéticos. La supresión del eje hipofiso-suprarrenal es posible a dosis bajas y en períodos cortos y es más frecuente cuando se utilizan dosis repartidas durante el día. A dosis más altas, menor es el período que puede suprimir al eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal.

TABLA 48.2

Corticoides para uso en infiltración

Principio activo	Nombre comercial	ml/vial	Dosis/ml	Potencia	Vida media
Acetato de 6-metilprednisolona	Depomoderin	1	40 mg	5	18-36 h
Acetónido de triamcinolona	Trigon depot	1	40 mg	5	18-36 h
Acetato de parametasona	Cortidene depot	2	20 mg	10	18-36 h
Acetato de betametasona	Celestone Cronodose	2	6 mg	25-30	36-54 h
Hexacetóxido de triamcinolona	Hexatrione	2	40 mg	5	

Las dosis únicas altas no se asocian a supresión del eje. Se produce una significativa ganancia de peso por la concurrencia del aumento de apetito ligado al efecto de la hiperinsulinemia sobre la leptina y a la mejoría del estado general asociado al control de la enfermedad de base.

Oftalmológicos

Las cataratas subcapsulares se presentan a dosis bajas y sea cuál sea la vía de administración, incluso con corticoides inhalados. Aunque el desarrollo de glaucoma franco no es habitual, se pueden observar aumentos de la presión intraocular y esta debe monitorizarse en pacientes en tratamiento por glaucoma.

Gastrointestinales

Los corticosteroides aumentan ligeramente el riesgo de episodios gastrointestinales graves. Este riesgo aumenta significativamente cuando se utilizan en asociación con AINE y obligan a gastroprotección. Con su empleo se han descrito perforaciones de divertículos cólicos y pancreatitis.

Neuropsiquiátricos

Los pacientes en tratamiento con corticoides describen a menudo insomnio, hiperactividad y depresión. Se han descrito brotes psicóticos con el uso de dosis altas.

Infecciosos

El uso de corticosteroides se asocia a un incremento en el riesgo de infección bacteriana y por hongos y también por micobacterias. Este riesgo debe tenerse muy presente en el tratamiento de enfermedades crónicas autoinmunes y en tratamientos con biológicos.

Dermatológicos

La afectación de la piel es común con el uso de los corticoides, especialmente en tratamientos prolongados y en ancianos. La aparición de estrías cushingoides, adelgazamiento cutáneo y equimosis es común y molesta al paciente al empeorar su aspecto. La cara de luna llena, característica del hábito cushingoide, es común en tratamientos prolongados, como también lo es el retardo en la curación de heridas.

Sobre el embarazo

Su uso se asocia a retardo fetal y bajo peso. Tanto la prednisona como la prednisolona pueden usarse durante la lactancia, ya que su paso a la leche materna es inferior al 10% de la producción suprarrenal del recién nacido.

CORTICOSTEROIDES LOCALES

Las infiltraciones de corticosteroides son ampliamente utilizadas en artritis, tenosinivitis, bursitis, entesitis y en puntos dolorosos miofasciales. Se utilizan solas, en conjunción con anestésicos locales o con otros productos, como el ácido hialurónico. Los corticosteroides solubles parecen tener menor riesgo de atrofia cutánea que los insolubles, que tiene mayor duración de efecto y, por tanto, afectan más a la matriz fibrosa, a la que pueden atrofiar, y deberían reservarse para infiltraciones más profundas. En general se acepta que las infiltraciones de corticosteroides deben espaciarse entre sí 2 o 3 semanas y no se aconseja administrar más de 3 infiltraciones anuales. Estas normas no se basan en evidencia científica y sí en el uso razonado, para evitar efectos adversos relacionados con dosis excesivamente altas de corticosteroides. Los efectos adversos relacionados con las infiltraciones locales son temidos por los profesionales, en especial las infecciones. Estas se sitúan en el rango de 1 cada 13.900-77.300 infiltraciones localizadas. Otros efectos posibles son las decoloraciones de la piel y la atrofia subcutánea en las infiltraciones superficiales, las hiperglucemias postinfiltración, los desarreglos menstruales y los sofocos. No son imposibles las roturas tendinosas o las lesiones nerviosas (tabla 48.2).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Boumpass DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases. Basic and clinical correlates. Ann Intern Med 1993: 119: 1198-208.

Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. Expert Opin Pharmacother 2013; 14: 185-97.

Jacobs JWGM, Bijlsma JWJ. Glucocorticoid therapy. En: Kelley's Teexbook of Rhumatology. Philadelpia, Elsevier and Saunders, 2005; 57: 859-76.

Swartz SL, Dluhy RG. Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1978; 16: 238-55.

Página deliberadamente en blanco

49

ANTIPALÚDICOS

G. RUIZ IRASTORZA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la quinina en el siglo XVII, el espectro terapéutico de los antipalúdicos se ha expandido mucho más allá de su probada eficacia antiparasitaria.

Tras utilizarse de forma anecdótica en lesiones inflamatorias cutáneas, la observación de la mejoría clínica que experimentaron muchos soldados con lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), que recibieron profilaxis antimalárica en la Segunda Guerra Mundial, abrió la puerta a su utilización en el campo de las enfermedades autoinmunes.

FARMACOCINÉTICA Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Actualmente disponemos de 3 fármacos antipalúdicos de uso en el campo de las enfermedades autoinmunes: la cloroquina (CQ), la hidroxicloroquina (HCQ) y la mepacrina. Todos estos fármacos son compuestos hidrosolubles con buena absorción en el tracto gastrointestinal, con un metabolismo hepático inicial, una excreción fundamentalmente renal y una vida media en torno a 40-50 días. El tabaco acelera su metabolismo, por lo que puede disminuir su eficacia. Una característica de estas moléculas es que se acumulan en varios órganos, como hígado, bazo, riñón y pulmón y, sobre todo, en tejidos ricos en melanina, como la piel y la retina, que actúan como reservorios y contribuyen a su efecto a largo plazo.

Los antipalúdicos son bases débiles que se difunden bien a través de las membranas celulares y, al introducirse en el interior de los lisosomas, aumentan su pH. Este aparentemente simple efecto es capaz de inhibir el procesamiento antigénico de las células presentadoras. Sin embargo, el bloqueo inmune solo se produce frente a antígenos de baja afinidad (como los autoantígenos) y se mantiene intacta la respuesta frente a péptidos exógenos. Se han descrito otros mecanismos relacionados con su acción terapéutica, como la interferencia en la activación de los *toll-like receptors* y la consiguiente disminución en la secreción de interferón alfa, citocina implicada de forma particular en la patogénesis del LES. También poseen actividad antiinflamatoria al inhibir la fosfolipasa A2 y reducir la formación de ácido araquidónico. El resultado final es una intensa acción inmunomoduladora sin inmunosupresión.

Los efectos de los antipalúdicos no terminan en la inmunomodulación, ya que se han podido comprobar efectos hipoglucemiantes, hipolipemiantes, inhibidores plaquetarios, fotoprotectores e, incluso, antineoplási-

cos, sin olvidar su importante espectro antimicrobiano, que se extiende, más allá de *Plasmodium*, a bacterias (*Salmonella typhi* y *Staphylococcus aureus*, entre otras), micobacterias y virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana.

EFECTOS CLÍNICOS

Lupus eritematoso sistémico

Tradicionalmente, los antipalúdicos se han prescrito de forma específica para manifestaciones leves, sobre todo cutáneas y articulares. Sin embargo, el peso de la evidencia, recopilada en una reciente revisión sistemática y proveniente en la mayoría de los casos de estudios observacionales, ha confirmado un gran espectro de efectos beneficiosos (tabla 49.1). Ha quedado demostrado, en este caso por medio de un ensayo clínico ya clásico, el efecto de la HCQ en la prevención de las exacerbaciones del lupus, incluidas las más graves. También se ha sugerido que su uso puede retardar la aparición de la enfermedad en individuos oligosintomáticos portadores de autoanticuerpos y que, cuando se presenta, esta lo haga de forma más leve. La HCQ tiene un efecto adyuvante para inducir y mantener la remisión en casos con afección renal. Los antipalúdicos, en su conjunto, facilitan la reducción de las dosis de corticoides.

Más allá de su eficacia para controlar la actividad lúpica, los antipalúdicos han mostrado otra serie de propiedades favorables en pacientes con LES. La más importante, la disminución de las trombosis, tanto en portadores de anticuerpos antifosfolípidos como sin ellos. Además hay datos que sugieren su eficacia en la prevención de la aterosclerosis y el síndrome metabólico e incluso las neoplasias. Dado su amplio espectro antimicrobiano, no es sorprendente su acción protectora frente a la infecciones que se ha observado en pacientes con lupus.

A nivel general, se ha comprobado que la HCQ protege frente a la aparición de daño orgánico irreversible. Más aún, el aumento de la supervivencia observado en pacientes con lupus de diferente origen geográfico y étnico tratados con antipalúdicos supone la constatación definitiva de sus efectos globales a largo plazo.

Otras enfermedades

Aparte del lupus, los antipalúdicos han mostrado eficacia en manifestaciones clínicas asociadas a otras enfermedades.

En general pueden producir mejoría de síntomas articulares y cutáneos en pacientes con síndrome de Sjögren y dermatomiositis. En el caso de la AR ejercen un efecto sinérgico con el metotrexato. La HCQ inhibe la 1-hidroxilación de la 25-OH vitamina D a nivel macrofágico, por lo que es de gran utilidad en el tratamiento de la hipercalcemia secundaria a sarcoidosis. Por último, estudios recientes sugieren un efecto protector de la HCQ sobre la aparición de bloqueo cardíaco congénito en hijos nacidos de mujeres portadoras de anti-Ro con un hijo afectado previo.

TOXICIDAD

La toxicidad de los antipalúdicos puede definirse como infrecuente, leve y reversible, si bien está condicionada por el antipalúdico concreto y por la dosis acumulada. En general, la CQ es mucho más tóxica que la HCQ, sobre todo a nivel ocular. En el caso de la segunda, la maculopatía con repercusión funcional es muy rara, excepcional cuando no se ha alcanzado una dosis acumulada de 1.000 g. Hay que destacar que la mepacrina no ejerce ningún efecto adverso sobre la retina y su com-

TABLA 49.1

Grados de evidencia de los efectos clínicos de los antipalúdicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Grado de evidencia	Antipalúdico
Alto	
■ Reducción de la actividad lúpica	CQ/HCQ
■ Reducción de la actividad lúpica en embarazo	CQ/HCQ
■ Reducción de la mortalidad	CQ/HCQ
Moderado	
■ Protección frente a daño irreversible	HCQ
■ Protección frente a trombosis	CQ/HCQ
■ Aumento de la densidad mineral ósea	HCQ
Bajo	
■ Reducción de brotes graves	HCQ
■ Efecto adyuvante en el tratamiento de la nefritis lúpica	HCQ
■ Mejoría del perfil lipídico	CQ/HCQ
■ Protección frente a osteonecrosis	HCQ
■ Retardo de la evolución hacia LES de individuos positivos a ANA	HCQ
■ Protección frente a cáncer	CQ/HCQ
Muy bajo	
■ Reducción de aterosclerosis	CQ/HCQ

ANA: anticuerpos antinucleares; CQ: cloroquina; HCQ: hidroxicloroquina; LES: lupus eritematoso sistémico.
Modificada de Ruiz-Irastorza G et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 20-8.

TABLA 49.2

Nombres comerciales y dosis habituales de los diferentes antipalúdicos utilizados para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes

Fármaco	Nombre comercial	Dosis habitual
Hidroxicloroquina	Dolquine®	200-400 mg/día 100 mg/día en pacientes con lupus en remisión prolongada*
Cloroquina	Resochin®	250-500 mg/día
Mepacrina	Atabrine® (no comercializada en España)	50-100 mg/día

*No está establecida la dosis mínima eficaz.

plicación más seria es la aplasia medular, muy infrecuente y que habitualmente viene precedida de lesiones cutáneas tipo liquen plano. Otros efectos adversos más leves son el prurito, la cefalea, la alopecia, la miopatía y la coloración de piel y mucosas, oscura (CQ y HCQ) o amarilla (mepacrina). Todos estos síntomas suelen ser reversibles con la disminución de la dosis del fármaco implicado.

EMBARAZO Y LACTANCIA

HCQ y CQ tienen un excelente perfil de seguridad en el embarazo y la lactancia. Sin embargo, no hay datos que aseguren la inocuidad de la mepacrina en estos períodos, por lo que debe evitarse.

RECOMENDACIONES DE USO (tabla 49.2)

Lupus eritematoso sistémico

El uso de antipalúdicos se considera indicado en cualquier paciente con LES. Por su perfil de seguridad, la HCQ es el fármaco de elección. La CQ se suele recomendar en situaciones puntuales en las que se necesite algo más de potencia, pero siempre durante un tiempo limitado debido a su mayor riesgo de maculopatía. La mepacrina tiene 2 claras indicaciones: *a)* como alternativa, en pacientes con toxicidad ocular por HCQ o CQ, y *b)* en tratamiento combinado con HCQ para aumentar su potencia, sobre todo en manifestaciones cutáneas y articulares.

Dados los efectos favorables a largo plazo y la frecuente aparición de brotes al suspenderse el tratamiento con HCQ, este debe ser indefinido, manteniéndose incluso en casos de remisión prolongada o actividad grave, aunque se asocien medicamentos más potentes. Asimismo, no debe retirarse durante el embarazo y el puerperio, incluso si se produce lactancia materna, dada su capacidad de prevenir brotes que pueden conllevar un mal pronóstico, tanto materno como fetal. La indicación será aún más marcada en casos con manifestaciones cutáneas y articulares y en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. Queda por establecer la dosis óptima a largo plazo, que, considerando su acumulación en diversos órganos, podría ser incluso inferior a los 200 mg/día; empíricamente usamos dosis de 100 mg/día o incluso inferiores en algunas pacientes en remisión prolongada o con efectos adversos como cefalea o prurito. La determinación de los valores sanguíneos de HCQ, que en este momento no está disponible en la mayoría de los centros, nos puede ser de gran ayuda para el ajuste de dosis, así como para monitorizar el cumplimiento terapéutico, dada su prolongada vida media.

La vigilancia de la toxicidad ocular, muy infrecuente a dosis habituales de 200-400 mg/día, consistirá en una exploración oftalmológica basal, que se repetirá, en general, cada 1 o 2 años, sobre todo a partir de dosis acumuladas de 1.000 g. Está por definir el papel de técnicas más sensibles como la tomografía de coherencia óptica (OCT) o la campimetría automatizada 10-2.

Otras indicaciones

La HCQ puede ser de utilidad para el tratamiento de la artritis, la astenia y la sequedad oral y ocular en pacientes con síndrome de Sjögren. También se puede indicar en individuos portadores de ANA con síntomas articulares o generales. En este momento se está ofertando el tratamiento con HCQ a mujeres asintomáticas portadoras de anti-Ro una vez que se han quedado embarazadas, dado el posible efecto protector frente al desarrollo de bloqueo cardíaco congénito.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, Venuturupalli SR. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 522-33.

Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis 2010; 69:20-8.

Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. Pediatric Rheumatol 2009; 7: 9.

Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. Circulation 2012; 126: 76-82.

Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology 2011; 118: 415-22.

50 INMUNOSUPRESORES

T. COBO IBÁÑEZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Los inmunosupresores se utilizan en las enfermedades reumáticas autoinmunes para inducir o mantener la remisión, reducir la frecuencia de recaídas y como ahorradores de corticoides. Los inmunosupresores actúan inhibiendo citocinas proinflamatorias, alterando la proliferación o función de linfocitos y, en algunos casos, generando citotoxicidad.

ANTIMETABOLITOS

Inhiben la síntesis de ácidos nucleicos por competir con purinas y pirimidinas.

Metotrexato

Farmacocinética y mecanismos de acción

Es un antagonista del ácido fólico que presenta un metabolismo de primer paso hepático, lo que limita su biodisponibilidad. Experimenta un metabolismo intracelular a poliglutamil-metotrexato y se puede convertir de nuevo en metotrexato. Una pequeña parte es metabolizada a 7-hidroximetotrexato, metabolito que supone el 7-33% de la excreción en la fase de eliminación. La principal vía de eliminación es por secreción tubular renal a las 12 h. La excreción biliar supone el 10% de la dosis.

El metotrexato inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa e impide la formación de tetrahidrofolato, necesario para la síntesis de purinas y timidilato. También inhibe la enzima 5 aminoimidazol-4 carboxamida ribonucleótido trasformilasa, lo que aumenta la adenosina, un inhibidor de la función de los neutrófilos (tabla 50.1).

Indicaciones y posología

En la ficha técnica tiene indicación de primera elección en artritis reumatoide (AR), en artritis idiopática juvenil (AIJ) tras fracaso con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y en artritis psoriásica y psoriasis grave. Es eficaz en manifestaciones extrarrenales del lupus eritematoso sistémico (LES), inductor de remisión en vasculitis ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo) asociadas sin afectación de órganos críticos y ahorrador de corticoides en otras vasculitis y miositis (segunda línea). También se ha usado en el síndrome de Sjögren, uveítis, esclerodermia, policondritis recidivante y sarcoidosis. Se administra por vía oral (v.o.), subcutánea, intramuscular e intravenosa (i.v.), aunque las 2 últimas, por ser menos prácticas, están en desuso. La vía subcutánea mejora en un 10-15% la absorción respecto a la v.o. La dosis de inicio es de 7,5-10 mg/semana en 1 o varias tomas 1 día a la semana en la v.o., y se aumenta semanalmente según tolerancia. La dosis de mantenimiento es de 15 a 25 mg/

TABLA 50.1

Resumen de los inmunosupresores utilizados en enfermedades reumáticas autoinmunes

Fármaco	Descripción	Principal mecanismo de acción	Posología	Uso
Metotrexato	Análogo de folato	Inhibe el metabolismo de los folatos reduciendo la síntesis de purinas e incrementando la de adenosina	v.o., i.v., s.c., i.m.	■ Ficha técnica: AR, AIJ, APs, Pso ■ Fuera de ficha técnica: LES, DM-PM, SjS, ES, uveítis, vasculitis, policondritis, sarcoidosis
Leflunomida	Derivado isoxazólico	Inhibe la dihidro-orato deshidrogenasa con depleción de pirimidina intracelular y reducción de la síntesis de ARN	v.o.	■ Ficha técnica: AR, APs ■ Fuera de ficha técnica: LES, DM, ES, ANCA vasculitis, sarcoidosis, AIJ
Azatioprina	Análogo de las purinas	Inhibe la síntesis de purinas y la reparación del ADN. Reduce el número de linfocitos B y T, la producción de inmunoglobulinas y la secreción IL-2	v.o.	■ Ficha técnica: LES, DM-PM, AR, AHA, PTI, poliarteritis nodosa ■ Fuera de ficha técnica: otras vasculitis, SjS, Behçet, sarcoidosis, APs, Pso, Are
Micofenolato mofetilo	Agente antibiótico derivado del *Penicillium stoloniferum*	■ Inhibe la síntesis de ADN y ARN en los linfocitos ■ Linfopenia de células B y T ■ Inhibe la producción de citocinas	v.o.	Fuera de ficha técnica: LES (renal y extrarrenal), vasculitis, DM-PM, SjS, EPI precoz asociada a enfermedades reumáticas, AR, ES
Ciclofosfamida	Agente sintético alquilante	■ Se une al ADN y altera su replicación y la transcripción del ADN ■ Linfopenia de células B y T ■ Inhibe la síntesis de inmunoglobulinas	v.o., i.v.	Fuera de ficha técnica: AR, LES, vasculitis, DM-PM, ES, Behçet, SjS, uveítis idiopática, amiloidosis, sarcoidosis
Clorambucilo	Agente sintético alquilante	■ Se une al ADN y altera su replicación y la transcripción del ADN ■ Linfopenia de células B y T ■ Inhibe la síntesis de inmunoglobulinas	v.o.	Fuera de ficha técnica: LES, vasculitis, EPI precoz asociada a enfermedades reumáticas (DM-PM, ES, AR, LES), Behçet
Ciclosporina A	Metabolito de un hongo *(Tolypocladium inflatum)*	■ Inhibe la calcineurina ■ Inhibe la síntesis y transcripción de IL-2 ■ Inhibe la activación de linfocitos T	v.o., i.v., oftálmica	■ Ficha técnica: AR, uveítis endógena ■ Fuera de ficha técnica: Behçet, LES, DM-PM, ES, vasculitis, APs, AIJ, espondiloartritis, queratocojuntivitis seca del SjS
Tacrolimus	Macrólido sintetizado de un hongo *(Streptomyces tsukubaensis)*	■ Inhibe la calcineurina ■ Inhibe la síntesis y trascripción de IL-2 ■ Inhibe la activación de linfocitos T	v.o., i.v., tópica	Fuera de ficha técnica: LES (renal, cutáneo), DM-PM (pulmonar, cutáneo), AR, ES, uveítis

AHA: anemia hemolítica autoinmune; AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; Are: artritis reactiva; DM: dermatomiositis; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ES: esclerosis sistémica; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; IL-2: interleucina 2; LES: lupus eritematoso sistémico; PM: polimiositis; Pso: psoriasis; PTI: púrpura tombocitopénica idiopática; s.c.: subcutáneo; SjS: síndrome de Sjögren; v.o.: vía oral.

semana. En niños se usan dosis de 5 a 20 mg/m^2/semana, alcanzando como máximo 30 mg/semana (tabla 50.1).

Efectos adversos y su prevención

La mucositis orointestinal, las citopenias y la macrocitosis son efectos adversos frecuentes, dependientes de la dosis, y relacionados con el antagonismo de ácido fólico. Se pueden reducir con 5-10 mg de ácido fólico a las 24-48 h del metotrexato. También pueden aparecer con frecuencia náuseas, cefalea, artromialgias, fiebre y fatiga. En el 2-8% de los pacientes se ha detectado neumonitis, por lo general durante el primer año, independientemente de la dosis y con un riesgo incrementado si presentan enfermedad pulmonar previa. Otros efectos graves son la hepatotoxicidad y la insuficiencia renal por precipitación tubular. En ocasiones se han hallado linfomas que responden tras la interrupción del tratamiento. La monitorización del fármaco es obligada (tabla 50.2).

*Interacciones medicamentosas con relevancia clínica*_

Los fármacos que interfieren con el metabolismo del ácido fólico, como trimetropin, isoniacida, retinoides o probenecid, aumentan el riesgo de efectos secundarios.

Embarazo, lactancia y otras situaciones especiales

Se contraindica en embarazo y lactancia, por su efecto teratogénico y excreción en leche materna (tabla 50.3). En ambos sexos se deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta 3 meses después de la suspensión. Su dosificación debe disminuirse al 50% con aclaramiento de creatinina (Ccr) de 20-50 ml/min y evitar si < 20 ml/min. En insuficiencia hepática hay que disminuir la dosis.

Leflunomida

Farmacocinética y mecanismos de acción

La leflunomida es un derivado isoxazólico que se convierte en el metabolito activo A771726 en la pared de intestino delgado, hígado y plasma. Se absorbe el 82-95% de la dosis. El pico de concentración plasmática varía entre 1-24 h. El A771726 se une a la albúmina y su eliminación es lenta. Puede persistir en el suero hasta 2 años debido a su extensa circulación enterohepática. Se secreta por la bilis y finalmente se elimina por orina y heces._

El A771726 impide la proliferación de los linfocitos activados por la inhibición reversible de la dihidro-orotato deshidrogenasa, una enzima implicada en la síntesis de pirimidina. Esto origina depleción de pirimidina intracelular y reducción en la síntesis de ARN (tabla 50.1).

Indicaciones y posología

En la ficha técnica tiene las indicaciones de AR (segunda línea) y artritis psoriásica. También se ha utilizado en la artritis crónica grave del LES resistente a antipalúdicos y metotrexato, en AIJ, sarcoidosis, dermatomiositis refractaria, esclerodermia y vasculitis ANCA asociadas. En la ficha técnica se recomienda iniciar con una dosis de ataque de 100 mg v.o. durante 3 días. No obstante se podría obviar, dada su mala tolerancia y que el efecto terapéutico comienza a las 4-6 semanas. La dosis de mantenimiento es de 10-20 mg al día. No hay dosis recomendadas en niños por la escasa experiencia (tabla 50.1).

Efectos adversos y su prevención

La erupción cutánea, la alopecia, la diarrea, la hipertransaminasemia, la aftosis oral o la leucopenia son efectos adversos frecuentes. Dado que se han identificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, la prudencia sugiere que se debe evitar en pacientes con enfermedad pulmonar basal. También se ha documentado neuropatía periférica, hipertensión arterial y pérdida de peso (tabla 50.2). Cuando es necesaria la eliminación acelerada del fármaco, por ejemplo si hay hepatotoxicidad o en previsión de embarazo, se realiza lavado con colestiramina 8 g/8 h o carbón activado 50 g/6 h, ambos durante 11 días. Se confirma su efectividad cuando los valores plasmáticos de A771726 tras el lavado y a los 14 días son < 0,02 mg/l.

*Interacciones medicamentosas con relevancia clínica*_

La administración reciente o el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos, como el metotrexato, puede suponer un incremento de los efectos adversos por toxicidad aditiva o sinérgica. En estos casos, el inicio de leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo. A su vez se recomienda procedimiento de lavado al sustituir la leflunomida por otros fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos como el metotrexato. La rifampicina puede aumentar los valores plasmáticos de A771726. Si se recibe colestiramina o carbón activado se reducirá su absorción. Aumenta los valores plasmáticos de fármacos como la fenitoína, tolbutamina y warfarina, ya que son metabolizados por CYP2C9. Las vacunas vivas no están recomendadas.

Embarazo, lactancia y otras situaciones especiales

Está contraindicada en el embarazo y la lactancia (tabla 50.3). Las mujeres en edad fértil deben usar método anticonceptivo eficaz. Si se desea embarazo hay que suspenderlo, realizar lavado e intentar la concepción 3 meses después. Aunque la posible toxicidad fetal mediada por el varón no está confirmada, se recomienda que este tome también medidas anticonceptivas. También está contraindicada en insuficiencia renal moderada o grave, insuficiencia hepática o hepatopatías crónicas, intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa y malabsorción de glucosa-galactosa.

Azatioprina

Farmacocinética y mecanismos de acción

Profármaco que se absorbe en el intestino y se convierte en sus metabolitos activos 6-mercaptopurina (6-MP) y 6 tioguanina nucleótido (6-TGN) por enzimas hepáticas como la tiopurina metiltransferasa (TPMT). Los efectos no se correlacionan con sus niveles plasmáticos sino con los tisulares. Los nucleótidos que se forman en su metabolismo no atraviesan las membranas celulares y, por lo tanto, no circulan por los fluidos del organismo. LA 6-MP se elimina en forma del metabolito inactivo ácido tioúrico por la orina.

La 6-MP bloquea la síntesis de purinas y la reparación del ADN. Se inhibe la proliferación celular de linfocitos y células hematopoyéticas y se reduce la producción de inmunoglobulinas y secreción de interleucina 2 (tabla 50.1).

TABLA 50.2

Monitorización de inmunosupresores en enfermedades reumáticas autoinmunes

Fármaco	Efectos adversos	Control basal	Controles periódicos	Recomendaciones especiales
Metotrexato	Náuseas, dolor abdominal, estomatitis, aftas orales, exantemas, neurotoxicidad, hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar, mielosupresión, nódulos reumáticos, neoplasias, infecciones	■ Hemograma, bioquímica hepatorrenal, albúmina ■ Radiografía de tórax < 1 año ■ Confirmar contracepción eficaz	■ Hemograma y bioquímica hepatorrenal cada 2-4 semanas mientras se ajusta la dosis, posteriormente cada 4-12 semanas ■ Reducir dosis si elevación de transaminasas > 2 veces lo normal, si persiste la elevación valorar biopsia. Suspensión si hipertransaminasemia grave ■ Vigilar síntomas pulmonares	■ Evitar bebidas alcohólicas ■ Contraindicado en alcoholismo, hepatitis y cirrosis, IR grave, discrasia sanguínea e inmunodeficiencias
Leflunomida	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, infecciones respiratorias altas o bronquitis, hipertensión leve, cefalea, lesiones cutáneas	■ Hemograma, bioquímica general hepatorrenal ■ PA ■ Radiografía de tórax de < 1año ■ Confirmar contracepción eficaz ■ Preguntar si intolerancia a lactosa, malabsorción glucosa-galactosa	■ Enzimas hepáticas cada 2-4 semanas los primeros 3-6 meses, posteriormente cada 8 semanas. Si se elevan las transaminasas > 2 veces lo normal disminuir la dosis. Si persiste la elevación de transaminasas suspenderla, realizar ecografía y valoración por digestivo ■ Vigilar síntomas pulmonares	■ Evitar bebidas alcohólicas ■ Control de PA, fundamentalmente si hay HTA de base ■ Contraindicado en inmunodeficiencias, citopenias e infecciones graves, en IH, y en IR moderada–severa.
Azatioprina	Alteraciones hematológicas, náuseas, diarrea, hepatotoxidad, infecciones, artralgias, mialgias	Hemograma y bioquímica hepatorrenal	Hemograma cada 1-2 semanas mientras se ajusta dosis, posteriormente cada 1-3 meses. Perfil hepático cada 1,5-2 meses	■ Interacción con alopurinol. Reducir la dosis a un cuarto ■ Reducir dosis en IR ■ Contraindicado en cáncer conocido

ECG. electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; IH: insuficiencia hepática; IRC: insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial.

Indicaciones y posología

Indicado en la ficha técnica en pacientes refractarios a esteroides, como ahorrador de estos, o si están contraindicados, en el LES, miositis inflamatorias idiopáticas, AR (tercera línea), anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, poliarteritis nodosa, hepatitis autoinmune, pénfigo vulgar y pioderma gangrenoso. Además se ha utilizado en la enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren, otras vasculitis, sarcoidosis, psoriasis, artritis psoriásica y artritis reactiva (tabla 50.1). Se administra por v.o. de 2 a 2,5 mg/kg en dosis única o repartida con las comidas. La determinación de TMTP orienta sobre la dosis efectiva para cada paciente: > 5 U/l, no administrar; 5,1-13,7 U/l, dosis de 0,5 mg/kg/día; 13,8-18 U/l, dosis de 1,5 mg/kg /día; 18,1-26 U/l, dosis de 2,5 mg/kg/día; 26,1-40 U/l, dosis de 3 mg/kg/día. Si no disponemos de TPMT se puede ajustar la dosis con el volumen corpuscular medio (VCM) que está correlacionado con la concentración intraeritrocitaria de 6-TGN. El VCM aumenta en 3-8 fl y 6-8 fl respecto al basal a los 3 y 6 meses, si no es así, se aconseja incrementar 0,5 mg/kg/día, y si supera estas cifras reducir la misma cantidad. En niños, la dosis no debe superar 2,5 mg/kg/día. La administración i.v. se utiliza en la prevención de trasplantes.

Efectos adversos y su prevención

La mielosupresión, la hepatotoxicidad, las náuseas y los vómitos son los efectos adversos más frecuentes. La mielotoxicidad se presenta con mayor frecuencia en per-

Fármaco	Episodios adversos	Control basal	Controles periódicos	Recomendaciones especiales
Micofenolato mofetilo	Citopenias, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, úlceras orales, mialgias, calambres, incremento riesgo de linfomas y otras neoplasias, incremento de infecciones	■ Hemograma, bioquímica hepatorrenal ■ Confirmar contracepción eficaz	Hemograma y bioquímica semanales durante el primer mes, quincenales durante el segundo mes y posteriormente cada 6-8 semanas	Reducir dosis si IR moderada-severa
Ciclofosfamida	Mielosupresión dependiente de la dosis, toxicidad gonadal que puede ser irreversible, cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga, incremento riesgo de linfomas y otras neoplasias, náuseas, vómitos, alopecia	■ Hemograma, bioquímica hepatorrenal, análisis de orina y sedimento ■ Confirmar contracepción eficaz	■ Hemograma cada 2 semanas durante los primeros 2-3 meses, con ajuste de dosis según nadir, después cada 2-4 semanas. Si perfusión i.v. hemograma previo y a 1-2 semanas con ajuste de dosis según nadir ■ Análisis de orina cada 3-6 meses	■ Contraindicado en infección crónica o activa, hepatopatía grave o historia de neoplasias ■ Ajuste de dosis en IRC ■ Contraindicado en asociación con alopurinol ■ Si hematuria urocultivo, citología y/o cistoscopia
Clorambucilo	Similiar a ciclofosfamida pero sin toxicidad vesical	Similar a ciclofosfamida	Similar a ciclofosfamida	Similar a ciclofosfamida, pero no origina toxicidad vesical
Ciclosporina A	Nefrotoxicidad, hipertensión, hipertrofia gingival, molestias gastrointestinales, hepatotoxicidad, hirsutismo, cefalea, confusión, fatiga, temblor	Hemograma, bioquímica, perfil hepatorrenal, electrólitos, orina elemental y PA	■ PA, perfil hepatorrenal, glucosa, ácido úrico y electrólitos (K y Mg) cada 2 semanas durante 3 meses, posteriormente cada 1-2 meses ■ Concentraciones del fármaco	■ Si HTA, tratamiento de elección con nifedipino ■ Contraindicado en cáncer actual, HTA descontrolada, inmunodeficiencia o IRC
Tacrolimus	Nefrotoxicidad, hipertensión, molestias gastrointestinales, hepatotoxicidad, cefalea, confusión, temblor, alteración visual, acúfenos, citopenias, taquicardia, disnea	Hemograma, bioquímica, perfil hepatorrenal, electrólitos, orina elemental y PA	PA, perfil hepatorrenal, glucosa, y electrólitos (K y Mg) cada 2 semanas durante 3 meses, posteriormente cada 1-2 meses. ECG, concentraciones del fármaco	■ Similar a ciclosporina y además: ■ Minimizar exposición a luz solar y rayos UV ■ Efecto sobre capacidad de conducción (visual y neurológico)

sonas con déficit de TPMT. Otros efectos adversos son mialgias, artralgias, pancreatitis, nefrotoxicidad, exantema, infecciones y neoplasias. La mejor forma de prevención es el ajuste adecuado de la dosis; en la tabla 50.2 se expone la monitorización a realizar.

Interacciones medicamentosas con relevancia clínica

Se deben evitar los inhibidores de la xantina oxidasa, como alopurinol o febuxostat, que incrementan su toxicidad. Aumenta el riego de pancreatitis si se asocia a lamivudina, de citopenias con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, y de su toxicidad general con aminosalicilatos, como la salazopirina. Incrementa la hepatotoxicidad de doxorubicina y disminuye la anticoagulacion de la warfarina. Están contraindicadas las vacunas vivas, y reduce la eficacia de las inactivadas.

Embarazo, lactancia y otras situaciones especiales

Es un fármaco seguro durante el embarazo, aunque pertenece a la clase D de la Food and Drug Administration. No se recomienda durante la lactancia (tabla 50.3). Usar con precaución en insuficiencia renal y hepática. En ancianos se puede precisar ajuste de dosis por insuficiencia renal.

Micofenolato mofetilo

Farmacocinética y mecanismos de acción

Es un profármaco que se absorbe rápidamente y se hidroliza a su metabolito activo, el acido micofenólico

(AMF). El AMF se encuentra casi exclusivamente en el plasma, tiene circulación enterohepática, es glucuroconjugado como metabolito inactivo y se elimina por vía biliar y orina. La vida media es de 11,6 h.

Inhibe la producción de monofosfato de guanosina, una purina requerida para la síntesis de ADN y ARN, por lo que inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos T y B, la producción de sus citocinas y la de los macrófagos y células dendríticas (tabla 50.1).

Indicaciones y posología

Indicado en la ficha técnica para el rechazo agudo de trasplante renal, cardíaco y hepático. Fuera de ficha técnica ha demostrado ser tan eficaz como la ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica (clases III ± V, IV ± V y V) y en el mantenimiento de la remisión. También se ha utilizado para la AR, miositis inflamatorias, LES extrarrenal, neumonitis intersticial asociada a enfermedades reumáticas como la esclerodermia, el síndrome de Sjögren y las vasculitis ANCA (tabla 50.1). Se administra por v.o. en ayunas comenzando por 500 mg/12 h y se incrementa la dosis según eficacia y control hemático hasta un máximo de 3 g/día. En forma de micofenolato sódico, 720 mg equivalen a 1 g de micofenolato. En niños de 2-18 años se ha empleado la dosis entre 750 mg-1 g/12 h según superficie corporal. La administración i.v. solo se utiliza en la prevención de rechazo de trasplantes.

Efectos adversos y su prevención

Los efectos adversos más frecuentes son relativamente leves y dependientes de la dosis e incluyen citopenias, diarrea, dolor abdominal y náuseas. También se ha descrito hepatotoxicidad, incremento del riego de infecciones y desarrollo de neoplasias hematológicas y cutáneas. La monitorización recomendada está incluida en la tabla 50.2.

Interacciones medicamentosas con relevancia clínica

La eficacia disminuye con colestiramina y fármacos que interfieren con la circulación enterohepática. La absorción disminuye con antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y aluminio. Aumenta las concentraciones plasmáticas con aciclovir y ganciclovir. Puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales. Se debería evitar la administración de vacunas vivas.

Embarazo, lactancia y otras situaciones especiales

Está contraindicado en el embarazo debido al aumento de las pérdidas del primer trimestre y a estar asociado a malformaciones congénitas. Se ha descrito teratogenicidad en mujeres embarazadas con maridos expuestos al fármaco. Ambos sexos deben utilizar un método anticonceptivo seguro hasta 6 semanas después de la suspensión. Se debe evitar lactancia (tabla 50.3). En ancianos ajustar la dosis a la función renal; si hay insuficiencia renal con filtrado < 25 ml/min/1,73 m^2 se deben evitar dosis > 2 g/día. No se precisa ajustar la dosis si hay insuficiencia hepática.

AGENTES ALQUILANTES

Sustituyen 1 átomo de hidrógeno por un radical alquílico, formando puentes de unión entre 2 cadenas de ADN y bloqueando así su replicación.

Ciclofosfamida

Farmacocinética y mecanismos de acción

Es un agente sintético que precisa ser activado en el hígado. Las enzimas citocromo P450 la trasforman en los metabolitos activos acroleína y fosforamina. Estos se unen a proteínas plasmáticas y son distribuidos por todos los tejidos. También atraviesan la placenta y se detectan en la leche materna. La vida media es de 6,5 h y la eliminación de los metabolitos activos o inactivos se realiza por la orina a las 48 h. Actúa en la fase S del ciclo celular, forma puentes inter e intracatenarios en la doble hélice del ADN. Provoca interferencias en la transcripción del ARN y la replicación del ADN, por lo que se altera la función celular y se genera apoptosis. Produce linfopenia de células T y B e inhibe la síntesis de inmunoglobulinas (tabla 50.1).

Indicaciones y posología

Se utiliza para el tratamiento de linfomas, leucemias, mielomas y algunos tumores sólidos. Las indicaciones en enfermedades reumáticas están fuera de ficha técnica (tabla 50.1). Por su toxicidad se reserva para manifestaciones graves refractarias o procesos que ponen en riesgo la vida del paciente. Esto ocurre en la afectación neurológica y renal del LES, las vasculitis sistémicas, la neumonitis intersticial de enfermedades reumáticas o las manifestaciones graves de la AR. También se usa en la enfermedad de Behçet, en los episodios trombóticos graves, la afectación del sistema nervioso central y la uveítis posterior refractaria. Se puede administrar v.o. o i.v. La dosis oral es de 1-3 mg/kg en una o varias tomas. La dosis i.v. habitual en adultos y niños es de bolos intermitentes de 0,750 g/m^2, que se modifica, al igual que la oral, según el nadir de leucocitos a las 2 semanas (si < 3.000, reducir a 0,5 g/m^2; si > 5.000, subir a 1 g/m^2). También se ha utilizado en dosis totales de 0,5 g, dependiendo de la patología a tratar (véanse los capítulos específicos).

Efectos adversos y su prevención

Los efectos adversos son frecuentes e incluyen náuseas, vómitos, alopecia, mielodepresion, toxicidad gonadal y de vejiga, infecciones y neoplasias. La mayor contribución a su toxicidad es la dosis acumulada, que es superior con la administración v.o. que con la i.v., ambas con similar eficacia. Para reducir e identificar los efectos adversos es preciso monitorizar (tabla 50.2). Se recomienda una adecuada hidratación para favorecer la eliminación urinaria. En la administración i.v. asociar un antiemético como ondasentrón 8 mg i.v. Además, se puede añadir mesna para prevenir la toxicidad vesical (dosis equivalente al 60% de la dosis de la ciclofosfamida repartido 15 minutos antes, a las 4 y 8 h después de esta). Sin embargo, el efecto preventivo real sobre la cistitis hemorrágica es controvertido. También se debe realizar profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol 160/800 mg 3 días alternos en la semana. En mujeres premenopáusicas se puede plantear la protección ovárica con triptorelina 11,25 mg intramuscular trimestral entre el tercero y quinto días de la menstruación, y criopreservación de esperma en varones. Si se detecta hematuria se practicarán urocultivo y citología urinaria y, según resultados, valorar cistoscopia.

Interacciones medicamentosas con relevancia clínica

Presenta mielotoxicidad incrementada con barbitúricos, fenotiazidas y alopurinol. Incrementa el efecto de la warfarina y disminuye el de la digoxina y las quinolonas. Las vacunas vivas están contraindicadas y las inactivas son menos eficaces.

Embarazo, lactancia y otras situaciones especiales

Está contraindicada en embarazo, especialmente en el primer trimestre, y en la lactancia (tabla 50.3). También está contraindicada durante infecciones y afectación del tracto urinario. Se debe ajustar la dosis a la función renal; si Ccr de 10-50 ml/min, reducir al 75% de la dosis habitual si Ccr < 10 ml/min al 50%. Usar con cuidado si hay insuficiencia hepática leve, la moderada o grave puede comprometer la actividad del fármaco.

Clorambucilo

Farmacocinética y mecanismos de acción

Agente alquilante, cuya absorción se ve reducida con la comida. En hígado se transforma en su metabolito activo, mostaza de ácido fenilacético, y se une a proteínas plasmáticas. Su vida media de eliminación es de 1,5-1,8 h, con un pico plasmático de entre 1-2 h. Se excreta por la orina entre el 20 y el 60%, principalmente en forma de metabolitos inactivos, < 1 % como fármaco inalterado o mostaza ácido fenilacético. Su mecanismo de acción es similar al de la ciclofosfamida (tabla 50.1).

Indicaciones y posología

Se emplea en pacientes con enfermedades autoinmunes que no toleran ciclofosfamida por su toxicidad vesical. Es eficaz en la afectación articular y cutánea de Behçet. También se ha usado en LES, vasculitis, sarcoidosis, esclerosis sistémica, afectación cardiopulmonar del síndrome de Sjögren, uveítis idiopática, dermatomiositis y amiloidosis, pero sin estudios controlados que apoyen su eficacia (tabla 50.1). Se administra por v.o., tanto en adultos como en niños, en dosis única de 0,1-0,2 mg/kg/día. Tras respuesta o toxicidad se continúa con la menor dosis que mantenga los leucocitos en 3.000-4.000, que habitualmente es 3-4 mg/día.

Efectos adversos y su prevención

Los episodios adversos y las medidas preventivas son similares a los de la ciclosfosfamida (tabla 50.2). El riesgo de leucemia es superior. No origina toxicidad vesical.

Interacciones medicamentosas con relevancia clínica

Incrementa la toxicidad de la clozapina. Evitar la administración de vacunas vivas.

Embarazo, lactancia y otras situaciones especiales

Evitar en el embarazo y la lactancia (tabla 50.3). Se debe ajustar la dosis de forma similar a la ciclofosfamida si hay insuficiencia renal. Ajuste de dosis o suspensión si hay insuficiencia hepática moderada o severa.

ANTICALCINEURÍNICOS (CICLOSPORINA A Y TACROLIMUS)

Inhiben el gen de la calcineurina y, por tanto, la producción de citocinas.

Farmacocinética y mecanismos de acción

La ciclosporina A es un péptido cíclico lipofílico de 11 aminoácidos y el tacrolimus es un macrólido, ambos se aíslan de hongos. La absorción es en el intestino delgado y en el caso de la ciclosporina es dependiente de sales biliares. Alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en 1-8 h. La ciclosporina penetra bien en el líquido sinovial, pero no pasa la barrera hematoencefálica. Ambos atraviesan la placenta, se detectan en leche materna y no se eliminan por hemodiálisis. Se metabolizan en hígado por enzimas de la familia del citocromo P450 y se excretan en bilis. La vida media es de 19 y 12 h para ciclosporina y tacrolimus, respectivamente. Ambos se unen de forma competitiva a proteínas citoplásmicas que bloquean a la calcineurina, inhibiendo selectivamente la trascripción de la interleucina 2 y otras citocinas, principalmente en los linfocitos T helper (tabla 50.1).

TABLA 50.3

Uso de inmunosupresores en el embarazo y lactancia en enfermedades reumáticas autoinmunes

Fármaco	Clasificación FDA*	Teratogenicidad	Efectos adversos fetales/neonatales	Lactancia	Recomendaciones
Metotrexato	X	Sí	Malformaciones craneales y óseas, alteraciones del sistema nervioso central, citopenias	No	■ Suspender 3-4 meses antes de la concepción ■ Suplementar con acido fólico durante esos 3 meses y durante embarazo
Leflunomida	X	No demostrada en humanos	■ Riesgo de graves efectos adversos ■ Embriotóxico	No	Lavado con colestiramina y esperar 3 ciclos mestruales previos a concepción
Azatioprina	D	No	CIR, citopenias e hipogammaglobulinemia neonatal, infecciones por CMV y gramnegativos	No	■ Valorar individualmente su uso durante embarazo ■ Usar con precaución y valorar reducir la dosis tras la semana 32
Micofenolato mofetilo	D	Sí	Abortos primer trimestre y malformaciones craneales, en extremidades inferiores, labio leporino, paladar hendido	No	■ No se recomienda su uso durante el embarazo ■ Suspensión 6 semanas previas a concepción en ambos sexos
Ciclosfosfamida	D	Sí	Citopenias, anormalidades cromosómicas: malformaciones craneofaciales y de extremidades inferiores. Déficit de crecimiento y retraso del desarrollo	No	Evitar especialmente durante el primer trimestre de embarazo
Clorambucilo	D	Sí	Citopenias, anormalidades cromosómicas, agenesia renal	No	Evitar especialmente durante el primer trimestre de embarazo
Ciclosporina A	C	No	Seguro	No	■ Monitorizar PA, función renal ■ Siempre dosis mínima posible
Tacrolimus	C	No descrita	Probablemente seguro	No	■ Monitorizar PA, función renal ■ Siempre dosis mínima posible

*Clasificación de la FDA (Food and Drug Administration) sobre teratogenicidad o no de los fármacos. A: estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo y no hay pruebas de riesgo en trimestres posteriores. B: indica una de las siguientes posibilidades: a) en estudios con animales no ha existido manifestación teratógena, pero no se ha confirmado en humanos; b) en estudios con animales se ha detectado un cierto potencial teratógeno, pero no se ha podido confirmar en humanos. C: indica una de las siguientes posibilidades: a) en estudios con animales se ha detectado efecto teratógeno, pero aún no se ha ensayado en humanos; b) aún no se han efectuado estudios (ni en animales ni en humanos). D: se han efectuado estudios que demuestran efectos teratógenos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado (uso en situaciones límite de posible muerte materna). X: medicamentos que han demostrado, indudablemente, poseer efectos teratogénicos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener. CIR: crecimiento intraútero retardado; CMV: citomegalovirus; DI: datos insuficientes; PA: presión arterial.

Indicaciones y posología

Sus indicaciones en ficha técnica son: inmunosupresión en trasplante de órganos, AR, uveítis endógena, psoriasis, síndrome nefrótico y dermatitis atópica. Además es eficaz en la afectación oftalmológica de la enfermedad de Behçet, en la queratoconjuntivitis seca del síndrome de Sjögren y se ha utilizado en LES, dermatopolimiositis, esclerodermia, vasculitis, y espondiloartritis. Se administra por v.o. con dosis inicial de 2,5-3 mg/kg/día en 2 tomas en procesos como la AR y a 5 mg/kg/día en Behçet y uveítis. El incremento y descenso de la dosis debe ser de 0,5-0,75 mg/kg/día cada 1-2 meses, alcanzando dosis máxima de mantenimiento de 5 mg/kg/día. En los pacientes que por intolerancia oral precisen administración i.v. se diluirá en suero glucosado al 5% a dosis de 3-6 mg/kg/día durante 2-6 h. La emulsión oftálmica es al 0,05%, 1 gota en cada ojo cada 12 h. En España se adquiere en formulación magistral de preparación hospitalaria y en algunas farmacias, o en la Sección de Suministro de Medicamentos Extranjeros de la Consejería de Sanidad.

El tacrolimus se administra por v.o., i.v. y tópica. Indicado en la ficha técnica para prevención y tratamiento del rechazo de aloinjerto hepático, renal o cardíaco, y en la dermatitis atópica. Se ha mostrado utilidad en LES (afectación renal y cutánea) y en miopatías inflamatorias idiopáticas (afectación pulmonar y cutánea), también se ha utilizado en AR, esclerosis sistémica, uveítis y hepatitis autoinmune. La administración v.o. es de 0,05-0,15 mg/kg/día y la tópica 2 aplicaciones al día en una concentración del 0,03 al 0,1% en adultos y al 0,03% en niños (tabla 50.1).

Efectos adversos y su prevención

Puede originar nefrotoxicidad e hipertensión arterial dependiente de la dosis, que es la mayor limitación para su utilización. La reversibilidad depende del descenso de la dosis o la suspensión. En especial en la insuficiencia renal es posible si se origina con dosis ≤ 5 mg/kg/día, si el incremento de creatinina sérica es < 50% y si no hay factores como edad avanzada, diabetes, hipertensión o nefropatía. Incrementos > 30% en la creatinina implican reducir la dosis un 25-50%. Si al mes no hay mejoría se suspenderá y podrá reanudarse si la creatinina vuelve a cifras en el 10% del valor previo al tratamiento. Además puede producir hepatotoxicidad, hipertricosis, hiperplasia gingival, molestias gastrointestinales, temblor, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hipeuricemia, que suelen ser reversibles al disminuir la dosis. No se ha demostrado un aumento de tumores en AR, aunque se han publicado casos de linfomas reversibles al suspenderla. Se recomienda realizar monitorización (tabla 50.2).

Casi todos los efectos adversos con tacrolimus son similares a los de la ciclosporina. No se produce hiperplasia gingival ni hirsutismo. Con tacrolimus i.v. se ha descrito la aparición de efectos neurológicos como convulsiones, encefalopatía y focalidad neurológica, reversibles tras cambio a la v.o. y descenso de la dosis o suspensión. Miocardiopatía hipertrófica en niños, alteraciones del electrocardiograma, citopenias, alteraciones oculares, acúfenos, disnea. Se han notificado linfomas con regresión tras suspensión y cáncer escamoso de piel. Sin embargo, muchos de estos efectos adversos no se identifican a las dosis utilizadas para las enfermedades reumáticas autoinmunes, aunque se recomienda realizar monitorización (tabla 50.2).

Interacciones medicamentosas con relevancia clínica

La administración concomitante con fármacos que interactúan con el sistema citocromo P450 puede afectar a su metabolismo. Fármacos que incrementan sus valores en sangre son diltiacem, nicardipino, verapamilo, fluconazol, ketoconazol, macrólidos, bromocriptina, omeprazol, dapsona, metilprednisolona y el zumo de pomelo. Fármacos que disminuyen sus concentraciones son rifampicina, fenitoína, carbamacepina y, en exclusiva, bosentán para la ciclosporina. Ambos incrementan su nefrotoxicidad con la anfotericina B y los AINE. El tacrolimus eleva el valor sanguíneo de la fenitoína y la ciclosporina el de la digoxina y la colchicina. Se deben evitar las vacunas vivas.

Embarazo, lactancia y otras situaciones especiales

Los anticalcineurínicos pueden mantenerse en el embarazo a la dosis menor efectiva. No está probada la seguridad durante la lactancia, por lo que deben evitarse (tabla 50.3). Los pacientes ancianos precisan ajuste de la dosis con ciclosporina. En la insuficiencia renal también precisa ajuste según el Ccr y los niveles sanguíneos del fármaco. Para ambos, si hay insuficiencia hepática grave, se debe reducir la dosis. Evitar el exceso de exposición ultravioleta.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 8: CD003643.

Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD002922.

Miller AV, Ranatunga SK. Immunotherapies in Rheumatologic disorders. Med Clin N Am 2012; 96: 475-96.

Ostensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy. Curr Opin Pharmacol 2013; 13: 470-5.

Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, et al. Efficacy and safety of non-biologic immunusuppresants in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review. Arthritis Care Res 2013; 65: 1775-85.

Van Roon EN, Van den Bemt PM, Jansen TL, Houtman NM, Van de Laar MA, Brouwers JR. An evidence-based assessment of the clinical significance of drug-drug interactions between disease-modifying antirheumatic drugs and non-antirheumatic drugs according to rheumatologists and pharmacists. Clin Ther 2009; 31: 1737-46.

Página deliberadamente en blanco

51 TERAPIA BIOLÓGICA

A. FERNÁNDEZ-NEBRO

CONTENIDO

DEFINICIÓN, NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

Las terapias biológicas (TB) son sustancias elaboradas por organismos vivos de forma natural o mediante procesos de laboratorio. Estos fármacos se dirigen generalmente contra dianas específicas de las superficies celulares o frente a moléculas naturales mediadoras de las señales celulares. Las TB incluyen anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento, interleucinas (IL), interferones (IFN), vacunas antitumorales y terapias génicas.

Son sinónimos de TB: terapias modificadoras de la respuesta biológica, bioterapia e inmunoterapia. Las TB se designan siguiendo una nomenclatura que informa de su estructura, origen y desarrollo clínico. Las primeras letras son elegidas por el promotor, las siguientes informan de la patología para la cual se desarrolló y el sufijo indica su naturaleza (tabla 51.1).

La tabla 51.2 muestra una clasificación de las dianas actualmente comercializadas que son potencialmente útiles en las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS). De todas ellas, nos centraremos, sobre todo, en las terapias antilinfocitos B disponibles en la actualidad. Además de estas moléculas hay otras muchas en desarrollo para diferentes indicaciones. En la tabla 51-3 se muestran algunas de ellas que ya han alcanzado la fase III.

TERAPIA ANTILINFOCITO B: RITUXIMAB

Farmacocinética y mecanismos de acción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al receptor CD20 e induce la lisis de linfocitos B por citotoxicidad mediada por complemento o por anticuerpos. Un tercer mecanismo posible de acción incluye la apoptosis de las células B. Como el CD20 no está presente en las células madre, en las pre-B precoces y en las plasmáticas, esta depleción es reversible (generalmente menos de 6 meses) y no afecta a las células maduras. La vida media de rituximab es de 21 días,

TABLA 51.1

Nomenclatura de las terapias biológicas

Prefijo	Raíz	Sufijo	Tipo de molécula	Origen	Ejemplo
XYZ– (elegidos por el promotor)	–lim–[a] –li–[a] –l–[a] –cir–[b] –tu–[c]	–cept	Receptor de fusión	Humano	Etanercept
		–omab	Monoclonal	Murino	–
		–ximab	Monoclonal	Quimérico	Infliximab
		–zumab	Monoclonal	Humanizado	Tocilizumab
		–umab	Monoclonal	Humano	Adalimumab

[a]Desarrollado inicialmente para enfermedad inflamatoria. [b]Desarrollado inicialmente para enfermedad cardiovascular. [c]Desarrollado inicialmente para enfermedad neoplásica o tumoral.

TABLA 51.2

Clasificación de las terapias biológicas

Diana terapéutica	Fármaco	Indicación oficial
Antagonistas del TNF-α	Etanercept	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placas, psoriasis pediátrica
Antagonistas del TNF-α	Infliximab	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn del adulto y pediátrica, colitis ulcerosa del adulto y pediátrica
Antagonistas del TNF-α	Adalimumab	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn del adulto y pediátrica, colitis ulcerosa
Antagonistas del TNF-α	Golimumab	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa
Antagonistas del TNF-α	Certolizumab pegol	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, espondiloartropatía axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, artritis psoriásica
Agonistas del receptor de la IL-1	Anakinra	Artritis reumatoide
Agonistas del receptor de la IL-1	Canakinumab	Síndromes periódicos asociados a la criopirina, artritis idiopática juvenil sistémica, gota artrítica
Terapias anti-linfocitos B		
Depleción de linfocitos B	Rituximab	Linfoma no hodgkiniano, leucemia linfática crónica, artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica
Inhibición de los linfocitos B	Belimumab	LES
Modulación de los linfocitos T		
Bloqueo de la coestimulación	Abatacept	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular
Antagonista del receptor de la IL-6	Tocilizumab	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, artritis idiopática juvenil poliarticular
Antagonista de la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23	Ustekinumab	Psoriasis en placas, artritis psoriásica

IL: interleucina; LES: lupus eritematoso sistémico; TNF: factor de necrosis tumoral.

TABLA 51.3

Terapias biológicas en desarrollo (fase III) en enfermedades sistémicas

Tipo molécula/mecanismo	Fármaco	Indicación en investigación
AM humano anti-BAFF	Tabalumab	LES
AM humanizado anti-CD22	Epratruzumab	LES
Proteína de fusión recombinante que bloquea el receptor TACI	Atacicept	LES, nefritis lúpica, síndrome de Sjögren
AM quimérico anti-CD20	Rituximab	LES, nefritis lúpica, mantenimiento de las vasculitis ANCA asociadas, esclerosis sistémicas
AM humanizado anti-CD20	Ocrelizumab*	LES, nefritis lúpica, artritis reumatoide
4 dobles cadenas de oligodeoxyribonucleotidos unido a polietilenglicol	Abetimus (LJP 394)	Nefritis lúpica
AM humanizado anti-IL-1-beta	Gevokizumab	Uveítis no infecciosas, uveítis en la enfermedad de Behçet
AM quimérico anti-TNF-α	Infliximab	Nefritis lúpica tipo V, dermatomiositis/polimiositis
AM humano anti-TNF-α	Adalimumab	Enfermedad de Behçet
Fragmento de AM humanizado anti-VEGF	Ranibizumab	Enfermedad de Eales
Agonistas del receptor de la IL-1	Anakinra	Dermatomiositis/polimiositis
AM humanizado antirreceptor de la IL-6	Tocilizumab	Esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren

*Todos los ensayos están interrumpidos indefinidamente. AM: anticuerpo monoclonal; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; IL: interleucina; LES: lupus eritematoso sistémico; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

pero sus efectos farmacodinámicos perduran 6 meses o más. El grado de depleción linfocitaria alcanzada tras un curso de rituximab parece influir en la efectividad, particularmente en el lupus eritematoso sistémico (LES).

Indicaciones y posología

Rituximab ha sido aprobado en Estados Unidos y Europa como alternativa a la ciclofosfamida para el tratamiento de inducción de las vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VANCA) gracias a las evidencias acumuladas, sobre todo en los ensayos clínicos RAVE y RITUXVAS. Según estos datos, un solo curso de rituximab (4 perfusiones semanales de 375 mg/m^2) en un paciente con VANCA grave puede ser tan efectivo como el tratamiento convencional (ciclofosfamida seguida por azatioprina) para inducir y mantener la remisión 18 meses. Actualmente está en estudio su posible uso en la fase de mantenimiento de este tipo de vasculitis.

Rituximab se emplea también fuera de indicación en el LES refractario, gracias a los estudios observacionales y frente a los resultados poco alentadores que se obtuvieron en los ensayos clínicos LUNAR y EXPLORER. Los resultados de estos ensayos han sido metodológicamente muy criticados.

La Sociedad Española de Reumatología (SER) ha publicado recientemente un consenso sobre la utilización de las TB en el LES que incluye a rituximab. En este consenso se reconoce que podría ser efectivo en el tratamiento de la nefritis lúpica refractaria a inmunosupresores habituales, especialmente ciclofosfamida y micofenolato (nivel de evidencia [NE] 2b; grado de recomendación [GR] B; grado de acuerdo [GA] 93%). El consenso también recoge su posible efectividad en la artritis (NE 4, GR C, GA 93%), las formas difusas de neurolupus, déficits cognitivos, psicosis o crisis comiciales (NE 4, GR C, GA 93%) y en citopenias lúpicas refractarias a glucocorticoides, hidroxicloroquina y, al menos, un inmunosupresor (NE 4, GR C, GA 93%). En cualquier caso, el consenso SER enfatiza que rituximab debería reservarse para casos con actividad moderada o grave y respuesta insuficiente o resistente al tratamiento estándar que actualmente podría incluir belimumab (v. más adelante). En este perfil de pacientes, los estudios observacionales encuentran una respuesta clínica en el 38-100%, dependiendo de los criterios utilizados en su definición. El estudio multicéntrico español LESIMAB encontró una respuesta parcial o completa en el 77,6% de los casos.

Asimismo, el consenso menciona que rituximab podría ser más eficaz combinado con el inmunosupresor que previamente se mostró insuficiente (NE 4, GR C, GA 86%), pero alerta sobre la posibilidad de que la combinación con ciclofosfamida podría aumentar el riesgo de infección en algunos pacientes (NE 5, GR D, GA 93%).

La dosis más empleada es la de 2 dosis de 1 g separadas entre sí por 15 días, seguida en frecuencia por 4 dosis semanales consecutivas de 375 mg/m²/semana. La elección de una u otra pauta no parece influir en la efectividad, pero la segunda podría asociarse con un mayor riesgo de infecciones graves. No es recomendable repetir los cursos de forma sistemática, aunque podrían repetirse a demanda. Los pacientes que responden al tratamiento suelen requerir reperfusiones cada 2 años, aunque algunos obtienen remisiones muy duraderas.

Otra enfermedad en la cual rituximab presenta algunos resultados esperanzadores y que actualmente se están probando en ensayos clínicos es el síndrome de Sjögren primario (SSp). Según los datos disponibles hasta ahora de 2 pequeños ensayos clínicos (menos de 30 pacientes), su principal utilidad podría estar en el tratamiento de las manifestaciones extraglandulares (polineuropatía, púrpura trombótica trombocitopénica y, sobre todo, linfomas extraglandulares), aunque tal vez pueda preservar la salivación de pacientes con función glandular residual. Estos 2 ensayos clínicos no encontraron beneficio en los desenlaces primarios, pero sí en alguno de los secundarios. En conclusión, son necesarios ensayos clínicos controlados más grandes para establecer la eficacia de rituximab en el SSp.

Finalmente, solo mencionar que hay algunas experiencias esperanzadoras en el tratamiento de la esclerosis sistémica, particularmente sobre los cambios cutáneos y la enfermedad pulmonar intersticial resistente a tratamiento convencional.

Efectos adversos y su prevención

Los efectos adversos más comunes son las reacciones de perfusión e hipersensibilidad (RHS), que suelen presentarse durante la perfusión o en las siguientes horas. En contadas ocasiones puede producirse una RHS similar a la enfermedad del suero que podría confundirse con algunas de las manifestaciones de la ERAS que se está tratando. El uso preperfusional de antihistamínicos, paracetamol y glucocorticoides puede mitigar las reacciones perfusionales.

Situaciones especiales y gestión del riesgo

Las infecciones graves parecen ser más frecuentes en los pacientes con antecedentes previos de infección y en los que requieren dosis altas de esteroides y/o ciclofosfamida. Para mejorar la seguridad del tratamiento se recomienda seguir las recomendaciones SER sobre gestión del riesgo. Debe evitarse especialmente en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) sin profilaxis o hipogammaglobulinemia. Aunque no se ha demostrado teratogenicidad, no se recomienda en embarazo o lactancia.

TERAPIAS ANTI-BLyS: BELIMUMAB

Agentes anti-BLyS disponibles y en desarrollo

El *B lymphocyte stimulator* (BLyS), también llamado *B-cell activating factor* (BAFF), y el *proliferation-inducing ligand* (APRIL) son citocinas que prolongan la supervivencia y estimulan la proliferación de células B cuando se unen a sus receptores específicos.

En la actualidad hay 2 estrategias para bloquear BLyS y APRIL: *a)* belimumab, que previenen la interacción de BLyS con sus 3 receptores, y *b)* atacicept, una proteína de fusión del receptor TACI, todavía en desarrollo, que bloquea tanto BLyS como APRIL. Hay un tercer anti-BLyS en desarrollo, tabalumab, un monoclonal similar a belimumab. A diferencia de este último, tabalumab bloquea tanto el Blys soluble como el unido a membrana.

Farmacocinética y mecanismos de acción

BLyS/BAFF es necesario para asegurar la supervivencia, maduración y activación de las células B, así como para estimular su evolución a células plasmáticas y producir inmunoglobulinas. BLyS/BAFF y APRIL están aumentados en pacientes con LES activo, en el líquido sinovial de la artritis reumatoide (AR) y en las glándulas salivares de los pacientes con SSp.

BLyS/BAFF se une a 3 receptores (TACI, BCMA y BAFF-R/BR3) mientras que APRIL solo a 2 de ellos (TACI y BCMA). Estos receptores se expresan en diferentes momentos madurativos de las células B, por lo que ambos fármacos pueden afectar a diferentes subtipos celulares. Algunos de estos subtipos son altamente dependientes de BLyS/BAFF para poder sobrevivir y madurar, pero entre ellos no se incluyen las células B activadas maduras diferenciadas en plasmoblastos o en células B memoria. La persistencia de estas últimas ayuda a conservar la inmunidad vacunal previa, pero supone un posible freno a su eficacia, ya que a partir de ellas se podrían recuperar los clones de células productoras de autoanticuerpos.

Al inhibir la unión de BLyS al receptor BR-3 se promueve la apoptosis y se previene la diferenciación y maduración de las células B. Por este motivo, belimumab produce una depleción de células B activadas y *naïve*, pero no de células B memoria.

Los estudios farmacocinéticos con belimumab no encontraron que hubiera necesidad de ajustes de dosis por motivos de edad, sexo, raza, actividad de la enfermedad o características basales (hepatopatía, función renal, etc.). Solo se encontró que la asociación de proteinuria muy intensa con formación de tercer espacio podría ser relevante en el ajuste de dosis. También se debe tener precaución en la insuficiencia renal muy grave, porque estos pacientes no formaron parte de los ensayos.

Indicaciones y posología

Belimumab está indicado oficialmente en el tratamiento adyuvante de pacientes con LES activo, con anticuerpos positivos a pesar de tratamiento estándar. No está indicado por el momento en la nefritis lúpica activa grave, el neurolupus grave, ni en lupus infantil, porque no hay disponibles ensayos específicos sobre estos subtipos. No obstante, un análisis agrupado de los pacientes con nefritis activa que entraron en los ensayos BLISS (debemos recordar que se excluyeron los pacientes con nefritis activa grave) sugiere que belimumab podría ofrecer algún beneficio en la nefritis.

Se administra a dosis de 10 mg/kg en perfusión intravenosa (i.v.) de 1 h los días 0, 14 y 28, y después cada 4 semanas.

En los pacientes con LES seropositivo (ANA [anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo] ≥ 1:80 o anti-ADN ≥ 30 UI/ml) que recibían tratamiento estándar, las tasas de respuestas *SLE responder index* en la semana 52 fueron más altas con belimumab que con placebo en los ensayos BLISS-52 y BLISS-76 (en ambos estudios combinados, la respuesta sucedió en el 50,6% de los asignados a belimumab 10 mg/kg frente al 38,6% de los asignados a placebo). El beneficio se observó entre las semanas 16 a 24 y persistió hasta la 52. En el BLISS-76 no se mantuvo la diferencia con placebo en la semana 76 (el 39 frente al 32%). Belimumab también resultó generalmente más eficaz que placebo en los desenlaces secundarios, aunque los resultados fueron siempre mejores en BLISS-52 que en BLISS-76.

El perfil de los pacientes candidatos al tratamiento con belimumab, típicamente tiene una actividad clínica significativa a pesar del tratamiento estándar o presenta efectos indeseables o inaceptables con los corticoides. Considerando los ensayos en los que se ha basado la aprobación oficial de belimumab, se entiende por tratamiento estándar la combinación de antipalúdicos, corticoides y un inmunosupresor (micofenolato, azatioprina o metotrexato).

Conviene enfatizar que, al igual que ocurre con rituximab, belimumab produce mayor beneficio en los pacientes con más alta actividad de la enfermedad, positividad de anti-ADN, complementos bajos o tratamiento con esteroides. En estos pacientes tiende a normalizarse los valores de anticuerpos (incluyendo anti-ADN, anti-Sm, anticardiolipinas y antirribosomal P) y a aumentar los del complemento, C3 y C4.

El tratamiento debería suspenderse a los 6 meses si no se ha obtenido una respuesta clínica. Sin embargo, no se sabe, por el momento, cuánto tiempo debería mantenerse una vez alcanzada la respuesta clínica. Tampoco hay experiencia con la optimización de dosis para aumentar la respuesta o disminuir el riesgo de efectos adversos.

Efectos adversos y su prevención

Los efectos adversos más comunes son reacciones de perfusión, RHS e infecciones, pero su frecuencia podría disminuir a largo plazo. Solo el 1% de las reacciones son graves y el riesgo es mayor en las 2 primeras perfusiones, pero siempre pueden producirse. Las reacciones perfusionales y las RHS agudas pueden presentarse en las primeras 24 h tras la perfusión, pero, en ocasiones, pueden producirse reacciones demoradas (no agudas) hasta 5-10 días después de la administración, lo cual debe advertirse a los pacientes. Es aconsejable una vigilancia de varias horas tras la perfusión, especialmente en las primeras. Como las reacciones graves son más comunes en pacientes con reacciones previas a múltiples fármacos, en ellos se debe extremar las precauciones. Aunque se recomienda premedicar (antihistamínicos con o sin paracetamol), no está demostrada su eficacia.

La tasa de infecciones graves en los ensayos fue del 5,3%, similar a la que se observó con placebo. No parece que belimumab altere la inmunidad frente a tétanos, neumococo e influenza en pacientes previamente vacunados.

No es aconsejable belimumab en el embarazo o lactancia. Se recomienda seguir la gestión del riesgo del consenso SER para reducir complicaciones. No hay datos de seguridad en pacientes con infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana, VHB o VHC, hipogammaglobulinemia, ni trasplantados.

BLOQUEO DE LA COESTIMULACIÓN DE CÉLULAS T: ABATACEPT

Mecanismos de acción

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 humano y una fracción Fc de IgG humana, por lo que inhibe selectivamente la coestimulación de células T. Abatacept se administra por vía i.v. y recientemente ha salido una formulación para administración subcutánea (s.c.).

Indicaciones y posología

Actualmente, abatacept no tiene indicación para ninguna ERAS, pero ha sido investigado o lo está siendo en LES (incluyendo nefritis), artritis psoriásica, uveítis o arteritis de células gigantes. El consenso SER de TB en LES no aconseja su uso para esta enfermedad, salvo que ya no existan otras opciones terapéuticas. Según algunas comunicaciones, la artritis es la única manifestación de lupus que podría responder.

Actualmente, abatacept puede administrarse tanto de forma i.v. como s.c. La dosis i.v. depende del peso (500 mg para < 60 kg; 750 mg para pesos entre 60 y 100 kg, y 1.000 mg para pesos > 100 kg) y se administra en una perfusión de 30 min cada mes. La formulación s.c. se administra a dosis fija de 125 mg/semana. Pero para la AR se aconseja una primera dosis de carga i.v. Debido a su novedad, la vía s.c. no ha sido empleada en las ERAS.

Efectos adversos y su prevención

Dado que apenas hay datos específicos de abatacept en las ERAS debemos tener en consideración las presentadas en los pacientes con AR. Abatacept es bastante bien tolerado, por lo que no requiere premedicación. Como es sabido, en estos pacientes las reacciones alérgicas son poco frecuentes y por su mecanismo es de esperar que aumente el riesgo de infecciones graves, incluyendo las oportunistas.

Debido a la escasez de datos, abatacept no se recomienda en embarazadas o en la lactancia. Es aconsejable seguir las recomendaciones del consenso SER sobre gestión de riesgo en las TB.

OTRAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

Bloqueo del factor de necrosis tumoral α

Los anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α) se han utilizado en pequeños estudios con escaso beneficio en algunas ERAS, excepto en el LES y la enfermedad de Behçet. El consenso SER sobre TB en LES reconoce que podría usarse en pacientes con nefritis refractaria a tratamiento estándar, incluyendo rituximab, mientras que en la artritis solo si falla todo, incluso abatacept. Respecto a la enfermedad de Behçet, los anti-TNF-α parecen ser más eficaces en la artritis, la piel y la uveítis. Los anti-TN-Fα, excluyendo etanercept, resuelven la inflamación de la uveítis en la mayoría de los pacientes en aproximadamente 4 semanas y consiguen una mejoría en la agudeza visual de más de 3 líneas en los siguientes meses, permitiendo un ahorro considerable en la dosis de corticoides e inmunosupresores. Los intercambios entre moléculas de anti-TNF pueden recuperar una respuesta clínica perdida.

Los anti-TNF-α también se han utilizado en otras formas refractarias a tratamiento estándar de enfermedades sistémicas, incluyendo sarcoidosis, vasculitis, enfermedad de Still del adulto, policondritis recidivante y esclerosis sistémica. La mayoría de estas experiencias procede de casos sueltos o series de casos, y los resultados han sido en general favorables. No obstante, este tipo de publicaciones adolece siempre de un sesgo de publicación de los mejores resultados. Actualmente están en marcha ensayos en fase 3 de adalimumab en el tratamiento de la enfermedad de Behçet y de infliximab en la nefritis lúpica tipo V refractaria a tratamiento estándar o en la dermatomiositis. En principio, las dosis que deberían usarse serían las recomendadas en ficha técnica para la artritis o la espondilitis.

Bloqueo de la interleucina 6: tocilizumab

Hay pocos datos para recomendar tocilizumab en alguna ERAS, pero actualmente hay ensayos en marcha. Tocilizumab está en fase III en el tratamiento de la esclerosis sistémica y del síndrome de Sjögren. Aparte de la AR, tocilizumab está indicado oficialmente para el tratamiento de la enfermedad de Castleman.

El consenso SER sobre TB en LES considera su uso en pacientes seleccionados con LES refractario a tratamiento estándar después de belimumab y rituximab. Asimismo, toclizumab ha sido empleado con bastante éxito en la enfermedad de Still del adulto. Otros usos fuera de indicación han incluido la arteritis de células gigantes, la polimialgia reumática, el RS3PE y la policondritis recidivante. Las dosis que se han empleado en las ERAS son las mismas que se recomiendan en la AR.

Tocilizumab se administra por vía s.c. a la dosis de 8 mg/kg/mes en una 1 h. Las reacciones perfusionales son poco frecuentes, pero se han descrito algunas graves. Sin embargo, la mayor precaución debe tenerse con las infecciones que pueden ser graves. Como en el resto se aconseja seguir las recomendaciones del consenso SER en gestión del riesgo.

Bloqueo de la interleucina 1

El bloqueo de la IL-1, actualmente puede llevarse a cabo mediante anakinra y canakinumab. Debido al alto coste de esta última, el uso de anakinra está más extendido en la actualidad. Ambas moléculas se han utilizado en la enfermedad de Still del adulto con relativamente buenos resultados. Canakinumab tiene, actualmente, indicación oficial en los síndromes periódicos asociados a la criopirina y en la artritis gotosa refractaria. Fuera de indicación, anakinra también se ha empleado en las enfermedades autoinflamatorias. Anakinra está en fase III en el tratamiento de la dermatomiositis-polimiositis. Gevokizumab está dirigido contra la IL-1-beta y está actualmente en desarrollo para

el tratamiento de las uveítis inflamatorias no infecciosas, incluyendo la enfermedad de Behçet.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Calvo-Alen J, Silva-Fernández L, Ucar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olive A, Martínez-Fernández C, et al. SER Consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. Reumatol Clin 2013; 9: 281-96.

Fernández-Nebro A, Marenco de la Fuente JL, Carreno L, Galindo Izquierdo M, Tomero E, Rúa-Figueroa I, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. Lupus 2012; 21: 1063-76.

Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients. Reumatol Clin 2011; 7: 284-98.

Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. N Eng J Med 2013; 368: 1528-35.

Silva-Fernández L, Loza E, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM et al; from the Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review. Semin Arthritis Rheum 2014; 43: 542-57.

Página deliberadamente en blanco

52 INMUNOGLOBULINAS

B.E. HERNÁNDEZ CRUZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) se emplean con éxito en el tratamiento de diversos estados de hipo o agammaglobulinemia desde hace más de 60 años. En enfermedades autoinmunes sistémicas hay informes de su eficacia desde 1981. Con el tiempo, sus indicaciones se han precisado y las preparaciones de uso comercial han sido mejoradas. Estas difieren ligeramente en cuanto a la concentración de IgG, siendo la IgG1 la más abundante en su forma monomérica (90%). La IgG dimérica es menor al 10%. Algunos preparados contienen pequeñas cantidades de IgA o IgM. En su fabricación se han eliminado los factores de coagulación y los agregados de elevado peso molecular y se emplean diferentes pasos de inactivación viral, lo que ha disminuido su toxicidad. Todas contienen bajas cantidades de NaCl y diferentes tipos de azúcar en el excipiente (sacarosa, maltosa y glucosa). En España están aprobadas y comercializadas: Flebogamma® (Instituto Grifols), Gammagard s/D® (Baxter), Kiovig® (Baxter), Octagamocta® (Octapharma) y Privigen® (Behring). Las fichas técnicas actualizadas pueden consultarse en la página *web* de la European Medicines Agency (EMEA) http://www.ema.europa.eu/ema/ y en la de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), http://www.aemps.gob.es/.

INDICACIONES

La indicación principal de las IgIV es el tratamiento sustitutivo en estados de inmunodeficiencia primaria o secundaria, asociados a infecciones recurrentes. Tras la publicación de un caso de púrpura trombocitopénica idiopática tratado con éxito se emplean como inmunomoduladores en diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias sistémicas, que tienen en común ser graves (ponen en peligro la vida del paciente o afectan a un órgano diana importante o de modo irreversible) y ser refractarias a corticosteroides y tratamiento inmunosupresor. Deben emplearse cuando la terapia estándar ha fracasado y/o en pacientes que no toleran o tienen una contraindicación para dicha terapia (infección aguda grave concomitante, ancianos, hipersensibilidad a corticoides). Excepcionalmente, las IGIV son un tratamiento de primera línea. No obstante, la lista de indicaciones en las que la literatura médica avala su uso ha ido en aumento y según la Food and Drug Administration (FDA) estas indicaciones representan más del 75% de las prescripciones, destacando infecciones intercurrentes graves en huéspedes inmunocomprometidos. La tabla 52.1 resume las indicaciones autorizadas por la FDA, la EMEA y la AEMPS, más indicaciones fuera de ficha técnica en las que hay evidencia del beneficio de su empleo.

TABLA 52.1

Indicaciones para el empleo de inmunoglobulinas intravenosas

Autorización	FDA	EMEA	Agencia Española del Medicamento
Indicaciones con aprobación según ficha técnica			
Inmunodeficiencia primaria	√	√	√
Inmunodeficiencia secundaria			
■ Leucemia linfoide crónica con enfermedad estable si:	√	√	√
– Infecciones bacterianas recurrentes			
– Déficit de anticuerpos específicos			
– Valor de IgG < 600 mg/dl			
– Trasplante de médula ósea alogénico si:			
– Infecciones recurrentes	√	√	√
– Enfermedad de injerto frente a huésped		√	√
Indicaciones fuera de ficha técnica avaladas por la literatura médica con ensayos clínicos			
Autoinmunes			
■ Púrpura trombocitopénica idiopática refractaria si:	√	√	√
– Hemorragia activa o riesgo elevado de hemorragia			
– Intervenciones quirúrgicas			
■ Enfermedad de Kawasaki	√	√	√
■ Guillain-Barre con fallo a otros tratamientos	√	√	√
Autoinmunes			
■ Anemia hemolítica autoinmune refractaria	√	√	
■ Dermatomiositis/polimiositis grave, refractaria a terapia estándar	√	√	√
Neurológicas			
■ Miastenia gravis	√	√	√
■ Neuropatía multifocal motora	√	√	√
■ Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica	√	√	
■ Esclerosis múltiple primaria refractaria y recidivante	√		√
■ Síndrome de Guillain Barré en progresión	√		
■ Síndrome miasteniforme (Eaton Lambert)	√		√
Hematológicas			
■ Anemia grave asociada a infección por parvovirus B-19	√		√
■ Neutropenia autoinmune	√		
■ Trombocitopenia asociada a VIH	√		
■ Mieloma múltiple con enfermedad estable e infecciones recurrentes		√	√
■ Trombocitopenia refractaria			√
Infecciosas			
■ Infección por CMV o neumonía intersticial en pacientes con trasplante	√		√
■ Infección pediátrica por VIH	√		
■ Sepsis neonatal	√		√
Indicaciones excepcionales con menor nivel de evidencia (series de casos)			
■ Lupus eritematoso sistémico			
■ Síndrome de antifosfolípido catastrófico			
■ Vasculitis sistémicas refractarias			
■ Infecciones graves en prematuros			
■ Oftalmológicas			
– Uveítis refractaria			
■ Cutáneas			
– Síndromes ampulosos			
– Pénfigo			
– Necrólisis epidérmica tóxica			

CMV: citomegalovirus; EMEA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

FARMACOCINÉTICA Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Las IgIV son fármacos inmunomoduladores. El mecanismo de acción exacto por el que producen su efecto inmunomodulador se desconoce y va mas allá del reemplazo de los títulos de anticuerpos que generan. Su acción farmacológica es pleiotrópica, depende del fragmento Fab y del fragmento Fc (cuadro 52.1) e incluye la modulación, tanto de la inmunidad innata como de la inmunidad adquirida, dado que es el fragmento Fab el responsable de enlazar estos 2 tipos de respuesta. Además, después de su empleo se ha descrito una mejoría del estado de resistencia a corticoides que a menudo acompaña a estas enfermedades. Ya que no son fármacos inmunosupresores pueden emplearse en el caso de pacientes con infecciones intercurrentes. El efecto inmunomodulador y la respuesta que se observa en enfermedades cuya patogenia se basa en un exceso de producción de anticuerpos se conoce como la “paradoja” de las IgIV.

CUADRO 52.1
MECANISMO DE ACCIÓN DEL TRATAMIENTO CON IgG

ACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS IGIV

Dependientes de fragmento Fab
- Neutralización y/o supresión de autoanticuerpos
- Neutralización y/o supresión de citoquinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6)
- Neutralización de componentes de complemento activados
- Restauración de la trama de idiotipo-antiidiotipo
- Bloqueo de la unión de células efectoras a diferentes moléculas de adhesión
- Bloqueo de diferentes receptores de superficie de células del sistema Inmune
- Maduración y modulación de células dendríticas

Dependientes del fragmento Fc
- Bloqueo del receptor neonatal de Fc
- Bloqueo de la activación del receptor gamma de Fc
- Regulación a la alza del factor inhibidor del receptor gamma de Fc
- Facilitación de propiedades antiinflamatorias de inmunoglobulinas glucosiladas

IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

EFICACIA

Es diferente y de duración variable según la enfermedad que se trate. En las inmunodeficiencias primarias incrementa los valores de IgG séricas a valores útiles, es decir valores valle de entre 400-600 g/dl, y reduce de modo significativo la frecuencia de infecciones recurrentes, particularmente por bacterias encapsuladas, incluso en pacientes en los que no se consiguen valores útiles de anticuerpos en sangre periférica. En púrpura trombocitopénica idiopática y en enfermedades ampulosas, la eficacia medida como incremento de las plaquetas y disminución de los signos y síntomas cutáneos es ≥ 90%. En polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica la tasa de respuesta es ≥ 60%. En la enfermedad de Kawasaki provoca una considerable disminución en la formación de aneurismas aórticos y reduce la mortalidad del 25 al 5%.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis varía dependiendo de la enfermedad a tratar. Se pueden emplear dosis bajas (400 mg/kg/día/5 días) o dosis elevadas (1.000 a 2.000 mg/kg/día/2 días). En estados de inmunodeficiencia se administran dosis bajas cada mes. En enfermedades autoinmunes se emplean dosis elevadas (4 a 5 veces mayores que las que se emplean como tratamiento en estados de inmunodeficiencia); en este caso, la periodicidad del tratamiento varía según la respuesta clínica y es necesario el tratamiento intermitente. Las diferentes dosis recomendadas se encuentran en la tabla 52.2. La vida media del fármaco se estima en 2-3 semanas.

La formulación es un polvo que debe disolverse en agua estéril hasta obtener un preparado con una concentración de proteínas del 5 o del 10%. Con el fin de disminuir las reacciones adversas, en la primera dosis se recomienda que se administre la concentración menor, es decir, al 5%, y a una velocidad de perfusión lenta (0,5 ml/kg/h), con incrementos graduales hasta un máximo de 4 ml/kg/h. Las dosis subsecuentes pueden administrarse a concentración del 10% y a una velocidad de 0,5 ml/kg/h incrementándola hasta 8 ml/kg/h. La administración siempre debe hacerse con monitorización del paciente.

Vigilancia: el paciente debe estar adecuadamente hidratado, dado que la administración de IgIV puede aumentar la viscosidad de la sangre y producir un estado de hiperviscosidad. Además se debe vigilar la diuresis durante la administración y comprobar la función renal basal entre 1-10 días después de la perfusión.

TABLA 52.2

Dosis de las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV)

Autorización	Dosis	Frecuencia
Inmunodeficiencia primaria	200-400 mg/kg	Mensual
Inmunodeficiencia secundaria		
■ Leucemia linfoide crónica con enfermedad estable – Infecciones bacterianas recurrentes – Déficit de anticuerpos específicos – Valor de IgG < 600 mg/dl	200-400 mg/kg	Mensual
– Trasplante de médula ósea alogénico – Infecciones recurrentes – Enfermedad de injerto frente a huésped	500 mg/kg	Semanal, 12 semanas
■ Púrpura trombocitopénica idiopática	400 mg/kg o 1 g/kg	Cada 24 h, 5 días Cada 24 h, 1-2 días
■ Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	Dosis única
■ Guillain Barre con fallo a otros tratamientos, progresión, en las primeras 2 semanas	400 mg/kg o 1 g/kg	Cada 24 h, 5 días Cada 24 h, dosis única
■ Anemia hemolítica autoinmune refractaria ■ Dermatomiositis/polimiositis refractaria a terapia estándar ■ Dermatomiositis juvenil	1-2 g/kg	Cada 24 h, 2 días al mes, repetir al menos 4 ciclos
Neurológicas	400 mg/kg	Cada 24 h, 5 días
■ Lupus eritematoso sistémico ■ Vasculitis sistémica ■ Síndrome de antifosfolípido catastrófico o refractario a terapia estándar ■ Uveítis refractaria ■ Síndromes ampulosos	400 mg/kg o 0,8 a 2 g/kg	Cada día, 5 días o repartidos en 5 días, cada 4 semanas, 4-6 ciclos

REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDAD

Los acontecimientos adversos más comunes son poco frecuentes, ocurren en el 0,5-3% de los casos y son: cefalea, fiebre, náusea, rubor facial, escalofrío, cansancio, mialgias, artralgias, dolor lumbar, broncoespasmo, hipertensión y síndrome seudogripal. Se han atribuido a los estabilizadores (azúcares) del excipiente y pueden atenuarse reduciendo la osmolaridad, diluyendo el concentrado en agua estéril, reduciendo la velocidad de perfusión y con el empleo de premedicación habitual con antihistamínico y paracetamol.

Otras reacciones adversas muy raras son la elevación de creatinina y el desarrollo de insuficiencia renal aguda como consecuencia de una nefritis tubular osmótica. Los factores de riesgo para su aparición son: enfermedad renal crónica preexistente (estadios 2 a 4), empleo de diuréticos de asa o fármacos nefrotóxicos, diabetes, edad ≥ 65 años, hipovolemia o estados de hiperviscosidad y obesidad. El fallo renal agudo ocurre entre 1-10 días posteriores al tratamiento y en un tercio de los casos puede requerir diálisis, y es reversible en más del 85% de los casos. Su aparición se ha relacionado con formulaciones de IgIV con elevado contenido de sacarosa, por lo que se recomienda no emplear estos preparados comerciales en pacientes de riesgo.

Las reacciones de anafilaxia no mediadas por IgE (reacciones anafilactoides) ocurren en pacientes con déficit de IgA que poseen anticuerpos con isotipos anti-IgA, anti-IgE o anti-IgG, y que reaccionan con la IgA de la IgIV. La mayoría de los preparados tienen concentraciones muy bajas de IgA (usualmente < 3 µg/ml cuando la dilución es del 5%) y este riesgo disminuye empleando los preparados con concentraciones menores de IgA.

La anemia hemolítica ocurre por la administración pasiva de anticuerpos frente a ABO y Rh de las IgIV cuando se administran dosis elevadas y en pacientes con grupo sanguíneo O.

La mayoría de episodios cardiovasculares son de tipo tromboembólico arterial o venoso y se dan en pacientes con enfermedades autoinmunes, sobre todo dermatomiositis, habitualmente aparecen dentro de las primeras 24 h y tras la primera perfusión. Se han descrito infarto del miocardio, tromboembolia pulmonar, ictus y trombosis venosa profunda. Los factores de riesgo para su aparición son antecedente de patología cardiovascular, trombofilia y estados de hiperviscosidad (policitemia, paraproteinemias).

Se han descrito casos aislados de insuficiencia respiratoria y meningitis aséptica que se presentan en las 48 a 72 h posteriores a la administración. Hay informes antiguos de síndrome de lisis tumoral que se han atribuido a la presencia de agregados de IgGs de elevado peso molecular; esta complicación ha desaparecido con la purificación de los fármacos actuales.

Existe la posibilidad teórica, al tratarse de derivados de sangre obtenidos de plasma de múltiples donantes, de transmisión de virus. El fármaco es seguro y la posibilidad de transmisión de virus encapsulados y de hepatitis B o C y no encapsulados de hepatitis A es prácticamente nula. No obstante existe la posibilidad de transmisión de parvovirus B19 y diversos priones, como el causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Las reacciones adversas se minimizan siguiendo cuidadosamente las indicaciones de preparación y administración, sobre todo las relacionadas con concentración y velocidad de perfusión. Dado que contienen cantidades bajas de NaCl y glucosa, su administración en algunos pacientes debe realizarse con precaución (aquellos con insuficiencia cardíaca y diabetes). No se recomienda su empleo en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5 (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min/1,73 m^2). Debe emplearse con precaución en el embarazo y la lactancia, ya que las IgG atraviesan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a las inmunoglobulinas.
- Enfermedad renal crónica estadio 5 sin tratamiento sustitutivo.
- ***Vacunación:*** durante el tratamiento con IgIV no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, varicela, paperas), dado que se disminuye la capacidad de formación de anticuerpos y, por ende, la eficacia de la vacunación. La vacunación se recomienda tras, al menos, 3 meses de la última dosis de IgIV. Pueden darse resultados falsos positivos en el test de Coombs y resultados de serología IgG falsos positivos en los 20-30 días posteriores a la perfusión.

LIMITACIONES

La principal limitación del tratamiento son los costes (un vial de 10 g de IgG cuesta aproximadamente 480 €) y el abastecimiento del fármaco, ya que para preparar un lote se requiere plasma de 10.000 a 20.000 donantes. Otros problemas menores son la falta de ensayos clínicos aleatorizados y controlados frente a terapia estándar, que incluyan más de un preparado comercial y con pautas de tratamiento homogéneas. Además, la naturaleza crónica de las enfermedades que se tratan con IgIV y la respuesta transitoria al tratamiento hacen necesaria su administración repetida. Los beneficios más importantes son la excelente eficacia y la seguridad del fármaco, sobre todo en pacientes en quienes las infecciones graves son una limitación para la administración de tratamientos inmunosupresores más agresivos o en quienes estos han fallado. Pese al empleo de diversos y eficaces tratamientos biológicos, las IgIV son el tratamiento de elección en estados de inmunodeficiencia primaria y algunos de inmunodeficiencia secundaria, en la enfermedad de Kawasaki y en la neuropatía focal motora. La lista de enfermedades en donde se recomienda su empleo continúa en aumento.

Se encuentran en desarrollo formulaciones glucosiladas, IgG recombinantes o de donadores con diversas especificidades antigénicas y pegiladas, que tienen como objetivo mejorar la eficacia, la seguridad y/o disminuir los costes del tratamiento. Destacan las IgG-glucosiladas a las que se atribuye mayor potencia, las IgG pegiladas y las IgG específicas frente a diversos idiotipos (IgG específica natural policlonal anti-ADNds antiidiotipo [IVIG-ID], anti-β2-glucoproteína, dirigidas frente a anti-FAS, anti-RGD y anti-MPO), que han demostrado su utilidad en modelos experimentales de la enfermedad en ratas, pero con escasa evidencia de su empleo en humanos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Gelfand E. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. New Engl J Med 2012; 367: 2015-25.

Imbach P, Barandun S, D'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Moreli A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981; 1: 1228-31.

Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, Wechsler B, Sene D,Trad S, Abad S, Cacoub P, Kodjikian L, Seve P. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. Autoinmunity Reviews 2013; 12:774-83.

Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system. Nature Reviews 2013; 13; 176-189.

Vaitla P, McDermon E. The role of high-dose intravenous immunoglobulin in Rheumatology. Rheumatology 2010; 49: 1040-48.

Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Long term therapy with intravenous Immunoglobulin is beneficial in patients with auto-immune diseases. Clin Rev Allerg Immunol 2012; 42: 247-55.

53 PLASMAFÉRESIS

V. BARRIO LUCÍA

CONTENIDO

CONCEPTO Y MECANISMO DE ACCIÓN

La aféresis terapéutica (AFT) es una técnica de purificación extracorpórea diseñada para eliminar sustancias plasmáticas de alto peso molecular. Recientemente, la American Society for Apheresis (ASFA) ha publicado unas guías clínicas que ponen al día, de forma exhaustiva, las indicaciones de AFT basadas en la evidencia disponible, así como información sobre los diferentes tipos de aféresis y las complicaciones de las diferentes técnicas.

En general, los compuestos de alto peso molecular se equilibran de forma lenta entre el intersticio y el espacio intravascular, por lo que los cálculos para el aclaramiento de moléculas por AFT se ajustan a modelos cinéticos de primer orden. El recambio de un volumen plasmático (VP) reducirá en un 60% el valor plasmático de una macromolécula, y si este recambio se aumenta a 1,4 VP, su valor plasmático se reducirá hasta un 75%. Por tanto, en la mayoría de las circunstancias en las que se indica la técnica de AFT, no es necesario realizar más que el intercambio de 1 a 1,5 VP por procedimiento. Para estimar el volumen plasmático en adultos se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{VP estimado (l)} = 0{,}065 \times \text{peso (kg)} \times (1\text{- hematocrito})$$

TÉCNICA

En la mayoría de los centros hospitalarios, las AFT se realizan utilizando procedimientos de centrifugación de banco de sangre que permite la eliminación selectiva de distintos tipos celulares (citaféresis). Sin embargo, también se puede realizar la técnica con la circulación extracorpórea del equipamiento habitual de hemodiálisis y un filtro de alta permeabilidad. La anticoagulación se realiza habitualmente con heparina sódica al 1% en los procedimientos de AFT por separación plasmática y con

citrato ácido en dextrosa en los de centrifugación. En este último caso hay que vigilar los síntomas y signos de hipocalcemia que se puede prevenir reduciendo el flujo de sangre del circuito o añadiendo gluconato cálcico al 10% al líquido de reposición.

ACCESO VENOSO

Para una técnica correcta de AFT se necesita la canalización de 2 venas periféricas en los procedimientos por centrifugación o, en caso de filtración, la canalización con catéter de doble luz de una vena central, con control radiológico en caso de subclavia y/o yugular, para confirmar la correcta localización de la punta del catéter y evitar arritmias por disminución del Ca iónico, si se utiliza citrato como anticoagulante y se perfunde en la proximidad del nodo sinoauricular.

LÍQUIDOS DE REPOSICIÓN

El líquido extraído durante la AFT se debe reponer para evitar depleción de volumen extracelular. Se utilizan soluciones de albúmina, suero salino al 0,9%, combinaciones de albúmina y salino o plasma fresco congelado (PFC), aunque este último solo se recomienda en casos de microangiopatías trombóticas como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome hemolítico urémico (SHU). Las soluciones de reposición con albúmina tienen un riesgo muy bajo de transmisión viral o de reacciones anafilácticas, aunque resultan en una pérdida neta de inmunoglobulinas (Ig) y de factores de coagulación plasmáticos, con la potencial complicación de una coagulopatía postaféresis por depleción de factores. Sin embargo, la reposición con PFC repone las proteínas plasmáticas, por lo que no hay depleción de Ig ni de factores de coagulación, aunque aumenta el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, la incidencia de urticaria y, menos frecuentemente, de reacciones anafilácticas graves.

ESQUEMA DE AFÉRESIS

El esquema de aféresis se debe ajustar en función de las características de la sustancia plasmática que se quiera eliminar y de los objetivos que se deseen alcanzar, ya sean clínicos, como de reducción de valores por debajo de cierto umbral. En las patologías mediadas por mecanismos inmunológicos dependientes de paraproteínas o en el síndrome de hiperviscosidad por IgM, se deben tener en cuenta las transferencias compartimentales de Ig. En cualquier caso, la AFT se debe siempre considerar adyuvante al tratamiento concomitante con quimioterapia o inmunosupresión (IS).

En torno al 75% de la IgM es intravascular, por lo que se requieren solo 1 o 2 procedimientos de AFT para conseguir una rápida reducción de los valores de IgM. Sin embargo, solo el 45% de la IgG es intravascular y a las 48 h de un procedimiento de AFT, los valores de IgG plasmática se sitúan en torno al 40% de los valores previos a la AFT, por lo que se precisa repetir la técnica y asociar IS para reducir de forma significativa los valores de IgG. Asumiendo una tasa despreciable de producción de nuevas Ig y una tasa de equilibrio entre los compartimientos extra e intravascular del orden del 1 al 2% por hora, se requerirán 5 sesiones de AFT a lo largo de 7 a 10 días para eliminar el 90% de la carga inicial de Ig. Evidentemente será preciso realizar más procedimientos si la producción de nuevas Ig no estuviera suprimida. Por tanto, en términos generales se recomienda la realización de 3 a 5 sesiones de AFT en intervalos de 48 a 72 h y con un recambio de 1 a 1,5 VP. Sin embargo hay excepciones a estas pautas generales. Por ejemplo, en la PTT o en el SHU se recomiendan sesiones diarias de AFT hasta la normalización del recuento plaquetario al menos más de 48 h y en el síndrome de Guillain-Barré puede ser necesario realizar 1 o 2 sesiones semanales tras los recambios iniciales hasta alcanzar mejoría clínica sintomática.

MONITORIZACIÓN DE LABORATORIO

Se debe realizar en función del objetivo de tratamiento planteado y del número de procedimientos planificados. En las AFT se debe monitorizar, en cualquier caso, el hemograma, el estudio de coagulación y los electrólitos séricos. Para las citaféresis, el recuento celular seriado determinará el grado de respuesta al tratamiento.

COMPLICACIONES

La AFT es una modalidad terapéutica en general bien tolerada y con una baja tasa de complicaciones graves, entre el 0,025 y el 0,2%, relacionadas con la técnica, el acceso venoso, la anticoagulación o los líquidos de reposición. Las principales complicaciones descritas son:

- Hipotensión arterial por disminución del volumen intravascular, por reacciones vagales, por arritmias o por lesión en la microcirculación pulmonar asociada a transfusión de PFC o en el seno de reacciones anafilácticas.
- Disnea por edema pulmonar por sobrecarga de volumen o no cardiogénico por embolia pulmonar,

o secundario a reacciones alérgicas asociadas a la perfusión de PFC.

- Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión de hemoderivados por anticuerpos anti-HLA clase I o II o antineutrófilos del plasma del donante que reaccionan con antígenos de leucocitos del receptor, con aglutinación de leucocitos en la microcirculación pulmonar, lo que puede precipitar disnea, cianosis, hipotensión y edema agudo de pulmón no cardiogénico en las 6 h tras la perfusión. El tratamiento es de soporte vital, en algunos casos avanzado, y precisa ventilación mecánica y soporte hemodinámico, con una mortalidad de hasta el 15%.
- Hipocalcemia inducida por citrato, con parestesias, tetania, alargamiento del intervalo QT y arritmias.
- Alcalosis metabólica inducida por citrato, aunque solo en presencia de insuficiencia renal.
- Trastornos de coagulación por disminución de hasta el 60% de factores de coagulación tras una única sesión de AFT si la reposición se realiza con albúmina y salino en lugar de PFC. Tras el recambio de 1 VP, el tiempo de protrombina aumenta un 30% y el tiempo parcial de tromboplastina aumenta al doble, aunque estos cambios se normalizan en < 4 h en ausencia de enfermedad hepática subyacente. Por tanto se debe monitorizar el estudio de coagulación y reponer, al menos en parte al final del procedimiento, con PFC, especialmente tras sesiones repetidas de AFT y en pacientes con alto riesgo de sangrado.
- Infección en relación con el catéter venoso central o relacionada con el procedimiento de AFT por depleción de Ig y factores del complemento asociado a la IS. En caso de infección grave en el curso de un tratamiento con AFT se recomienda la perfusión de Ig a razón de 100-400 mg/kg, con objeto de reconstituir los valores normales de Ig. También cabe mencionar la excepcional posibilidad de transmisión viral por administración de PFC.
- Reacciones anafilácticas por PFC, que supone la complicación grave más frecuente en AFT, con una incidencia de hasta el 2%, que se caracteriza por fiebre, escalofríos, urticaria, broncoespasmo e hipotensión, en casos graves con colapso cardiorrespiratorio. Se disminuye el riesgo y gravedad empleando tratamiento preventivo con efedrina, corticosteroides y antihistamínicos.
- Mortalidad, con tasas reportadas en torno a 3 a 5 por 10^4, habitualmente por distrés respiratorio o edema agudo de pulmón no cardiogénico, por reposición con PFC o por arritmias cardíacas atribuidas a reducción del Ca iónico tras la perfusión de citrato. Otras causas menos frecuentes de mortalidad incluyen shock anafiláctico, hepatitis, sepsis y trombosis vasculares.

INDICACIONES DE AFÉRESIS TERAPÉUTICA BASADAS EN LA EVIDENCIA EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS SISTÉMICAS

A continuación se revisan las indicaciones del tratamiento con AFT en las enfermedades reumáticas sistémicas, de acuerdo con las guías de la ASFA recientemente publicadas que asignan en cada proceso una categoría de I a IV (tabla 53.1) y el grado de recomen-

TABLA 53.1

Categorías para indicación de aféresis terapéutica (ASFA 2013)

Categorías	Descripción
I	Trastornos en los que la aféresis terapéutica se acepta como primera opción de tratamiento, bien de forma aislada, bien en asociación con otros tipos de tratamiento (p. ej., recambio plasmático en el síndrome de Guillain-Barré como tratamiento de primera línea de forma aislada, o recambio plasmático en la miastenia gravis como tratamiento de primera línea asociado a inmunosupresión e inhibición de colinesterasa)
II	Trastornos en los que la aféresis terapéutica se acepta como segunda opción de tratamiento de forma aislada, o en asociación con otros tipos de tratamiento (p. ej., recambio plasmático de forma aislada como segunda línea de tratamiento en encefalomielitis aguda diseminada tras fracaso de corticoides i.v. a dosis altas, o fotoféresis extracorpórea añadida a corticoides en enfermedad crónica de injerto frente a huésped refractaria)
III	Papel de la terapia con aféresis no claramente establecido, por lo que la decisión sobre su utilización debe individualizarse (p. ej., fotoféresis extracorpórea en la fibrosis sistémica nefrogénica o recambio plasmático en sepsis y fallo multiorgánico)
IV	Enfermedades en las que hay evidencia publicada que demuestra o sugiere que el tratamiento con aféresis es inefectivo o incluso dañino, por lo que se sugiere la aprobación por un comité de ética si se plantea su utilización en estas circunstancias

ASFA: American Society for Apheresis.

TABLA 53.2

Indicaciones de aféresis terapéutica (AFT) de enfermedades reumáticas sistémicas con recomendación GRADE y grado ASFA (American Society for Apheresis)

Incidencia	Número de pacientes/ECC	Condición	Procedimiento	Recomendación GRADE	Grado ASFA
Crioglobulinemia mixta tipo II Hasta 50% de pacientes con hepatitis crónica por VHC	100 a 300/2	Severa/sintomática	AFT	2A	I
		Severa/sintomática	IA	2B	II
Dermatomiositis/polimiositis 1/10^5/año	< 100/1		AFP	2A	IV
			Leucocitaféresis	2A	IV
Esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia) 20-75/10^5/año 8:1 (mujeres/varones)	> 300/3		AFT	2C	III
			FFE	2A	III
Fibrosis sistémica nefrogénica Infrecuente	< 100/0		FFE	2C	III
			AFP	2C	III
LES 15-50/10^5/año 10:1 (mujeres/varones)	> 300/5	Severo	AFT	2C	II
		Nefritis	AFT	1B	IV
Púrpura de Schönlein-Henoch 13,5-22/10^5/año con 1% GNRP	< 100/0	GN extracapilar	AFT	2C	III
		Manifestaciones extrarrenales severas	AFT	2C	III
SAFC Muy infrecuente (282 en Registro SAFC)	100 a 300/0		AFT	2C	II
Vasculitis ANCA positivo con GNRP 8,5/10^6/año	>300/8	Dependiente de diálisis	AFT	1A	I
		Hemorragia alveolar difusa	AFT	1C	I
		Independencia de diálisis	AFT	2C	III

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de netrófilo; ECC: ensayo clínico controlado; GN: glomerulonefritis; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; LES: lupus eritematoso sistémico; SAFC: síndrome antifosfolípido catastrófico; VHC: virus de la hepatitis C.

dación GRADE en función de la calidad de la evidencia disponible. Por concisión y limitación de espacio, no se incluye la bibliografía que soporta cada indicación, aunque está disponible y revisada de forma exhaustiva en la publicación de las guías ASFA. En la tabla 53.2 se resume de forma esquemática la indicación, procedimiento, grado de recomendación y categoría ASFA para cada proceso revisado.

Crioglobulinemia mixta tipo II

La AFT aclara crioglobulinas de forma eficiente y se ha utilizado en las formas moderadas/graves con afectación renal (glomerulonefritis membranoproliferativa), polineuropatía, artralgias y/o púrpura cutánea necrosante, asociado a tratamiento IS con corticosteroides y citotóxicos. Sin embargo, un reciente ensayo clínico controlado (ECC) muestra una mejor respuesta clínica al tratamiento con rituximab que al tratamiento IS (glucocorticoides, azatioprina/ciclofosfamida) o AFT. En la AFT se recomienda el recambio de 1 a 1,5 VP cada 1 a 3 días y de 3 a 8 procedimientos en función de la respuesta clínica, asociado a tratamiento IS para reducir la producción de Ig. No se debe utilizar el criocrito para monitorizar la respuesta, ya que no es un marcador de actividad de la enfermedad.

Dermatomiositis/polimiositis

En la dermatomiosistis se encuentran habitualmente autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares [ANA], anti-Ro, anti-La, antirribonucleoproteína) y se considera

una vasculitis por depósito de inmunocomplejos con autoanticuerpos que activan el complemento, incluyendo el complejo C5b-9 de ataque de membrana; mientras que en la polimiositis, el daño muscular parece mediado por células T CD81 citotóxicas que responden a un antígeno de las fibras musculares. Dos ECC no muestran beneficio clínico del tratamiento con AFT o leucocitaféresis en pacientes con dermatomiositis y/o polimiositis, por lo que no se aconseja su utilización.

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

La fisiopatología actual de la esclerodermia no apoya la utilización de AFT, ya que no existe un factor circulante relevante en la patogenia de la enfermedad. Sin embargo hay 2 ECC publicados que evalúan el efecto de la AFT en la esclerodermia, con mejoría parcial de marcadores serológicos, aunque sin respuesta clínica. La respuesta al tratamiento con fotoaféresis extracorpórea (FFE), que consiste en la exposición *in vitro* de leucocitos extraídos de la sangre del paciente por citáferesis a luz ultravioleta A con reperfusión posterior, se ha evaluado en 2 ECC y un ensayo cruzado con resultados no concluyentes, aunque en alguno se evidencia mejoría parcial de la fibrosis cutánea y la rigidez articular.

Fibrosis sistémica nefrogénica

Por la similitud clínica con la esclerodermia, también se ha utilizado la AFT y la FFE en la fibrosis sistémica nefrogénica. En la bibliografía, solo están disponibles series de casos con ambas técnicas que muestran mejoría parcial del engrosamiento cutáneo, de movilidad articular, de deambulación, del dolor y de las parestesias, una mejoría clínica atribuida al descenso en los valores de TGFβ-1.

Lupus eritematoso sistémico

Hay muchos casos clínicos y series de casos publicados y un estudio no controlado que muestran que la AFT es eficaz en pacientes con LES graves asociados a PTT, hemorragia alveolar difusa, hiperviscosidad, crioglubulinemia o vasculitis del sistema nervioso central (SNC), por lo que se acepta la indicación de la técnica con la categoría II de ASFA, a pesar de una pobre calidad de la evidencia disponible en LES grave refractario, siempre en asociación con tratamiento IS. Sin embargo, varios ECC no han mostrado beneficio del tratamiento con AFT en nefritis lúpica grave tipo IV de la OMS.

Púrpura de Schönlein-Henoch

La justificación del tratamiento con AFT en esta vasculitis es el aclaramiento de inmunocomplejos de IgA o de autoanticuerpos IgG patogénicos en la enfermedad. Solo se dispone de casos clínicos o de series de casos que describen el efecto de la AFT en afectación renal grave (glomerulonefritis rápidamente progresiva [GNRP] con proliferación extracapilar), gastrointestinal grave (sangrado, íleo) o del SNC (crisis comiciales, coma) con mejoría sintomática en la mayoría de los casos.

Síndrome antifosfolípido catastrófico

No se conoce el mecanismo por el cual la AFT puede ser eficaz en el síndrome antifosfolípido catastrófico, aunque se especula que el aclaramiento de anticuerpos antifosfolípidos, citocinas, TNF-α o complemento pudiera tener importancia. Además, la utilización de PFC en la mayoría de los casos reportados justificaría el argumento de la repleción de factores anticoagulantes naturales (antitrombina, proteínas C y S). En cualquier caso, solo se dispone de casos clínicos o series de casos que muestran un efecto beneficioso del tratamiento con AFT diaria durante un mínimo de 3 a 5 días, con duración en función de repuesta clínica y sin parámetros de laboratorio útiles para monitorizar la respuesta.

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo positivo con glomerulonefritis rápidamente progresiva

La justificación del tratamiento con AFT en las vasculitis ANCA (positivo) con GNRP viene dada porque los ANCA tienen un peso molecular alto, un bajo volumen de distribución, una vida media larga y marcan un componente humoral probablemente patogénico. Seis ECC han evaluado el efecto de la AFT en esta entidad y han mostrado un efecto claramente beneficioso de la AFT en los pacientes con fallo renal avanzado dependientes de diálisis o con hemorragia alveolar difusa en la presentación, pero sin mejoría en supervivencia renal o global en formas más leves.

CONCLUSIONES

Se puede afirmar que el tratamiento con AFT solo está claramente indicado y documentado con evidencia de alta calidad para procesos reumatológicos sistémicos en vasculitis tipo crioglobulinemia mixta y vasculitis ANCA positivo asociada a GNRP con fallo renal avanzado dependiente de diálisis o hemorragia pulmonar, aunque siempre asociado a tratamiento IS. En el resto de los procesos revisados, la evidencia disponible es débil y las indicaciones se limitan a casos graves refractarios, con una utilización de las técnicas de AFT cuanto menos discutible.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. Chest 2006; 129: 174-81.

Kaplan AA. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. ASAIO Trans 1990; 36: M597-9.

Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. Am J Kidney Dis 1994; 23: 817-27.

Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher 2013; 28: 145-284.

54 OTRAS TERAPIAS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES

E. MARTÍN MOLA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, a lo largo de los años se han encontrado distintos fármacos que poco a poco o bien se fueron abandonando o se quedaron en la recámara para tratar casos especiales. La evidencia existente sobre su eficacia es limitada ya que, en la mayoría de los casos, en la bibliografía solo se encuentran descripciones de casos clínicos aislados o pequeñas series, carentes de brazo control. La principal consecuencia de que su uso no se haya extendido se debe a su escasa eficacia, a la aparición de fármacos más eficaces o, lo que ha sido incluso más frecuente, la aparición, en algunos casos, de efectos secundarios graves (tabla 54.1).

Dentro de este Capítulo resumiremos lo más relevante del danazol, uno de los pocos fármacos que aún se siguen utilizando, la dapsona y la talidomida.

En otro contexto totalmente diferente, el final de este Capítulo estará dedicado al trasplante, fundamentalmente autólogo, que se ha llevado a cabo y se sigue realizando en enfermedades como la esclerosis sistémica (ES), donde varios cientos de pacientes han recibido este tratamiento con resultados bastante aceptables. En otras enfermedades, como la dermatomiositis y/o polimiositis (DM/PM), la experiencia es mucho menor.

DANAZOL

Es un esteroide heterocíclico relacionado químicamente con la 17α-etiniltestosterona. Tiene efectos antigonadotróficos, suprimiendo la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante en el hipotálamo-pituitario. Fundamentalmente se ha utilizado en el lupus eritematoso sistémico (LES) y, especialmente, en las manifestaciones hematológicas que esta enfermedad produce. Se utilizó por primera vez en 1981, en una paciente que padecía brotes premenstruales, con resultados muy beneficiosos. En una revisión llevada a cabo por Pagalavan Letchumanan y Julian Thumboo, entre los casos tratados desde 1950 hasta 2009 se encontraron 38 artículos, de los cuales 19 eran casos clínicos o pequeñas series, con un total de 153 pacientes, incluyendo estudios prospectivos con 7 y 16 pacientes, respectivamente, y un estudio aleatorizado controlado con 40 pacientes. Su mecanismo de acción es desconocido.

El danazol se ha utilizado especialmente en la trombopenia, el síndrome de Evans y la anemia hemolítica autoinmune. Con estos pacientes habían fracasado previamente los glucocorticoides, las inmunoglobulinas intravenosas e incluso la esplenectomía (en el caso de la trombopenia). En muchos casos, los pacientes respon-

TABLA 54.1

Fármacos usados en enfermedades autoinmunes

Fármaco	Procesos en los que han mostrado ser eficaces en mayor o menor grado*	Acontecimientos adversos
Danazol	Procesos hematológicos en LES ■ Trombopenia refractaria ■ Síndrome de Evans ■ Anemia hemolítica ■ Brotes premenstruales	Virilización Trastornos menstruales Exantema cutáneo Hepatitis
Dapsona	Artritis reumatoide Lupus eritematoso profundo	Anemia hemolítica Dermatitis severas Neuropatía periférica Síndrome de afectación general
Talidomida	Artritis reumatoide LES Sjögren Prúrigo Aftosis rebelde recurrente	Focomelia Neuropatía periférica Somnolencia Estreñimiento

*Ninguno de estos fármacos están indicados para los procesos que se indican. Cuando se han utilizado ha sido en casos rebeldes a todas las terapias conocidas y, como queda reflejado en el texto, con una eficacia muy limitada. Además, los acontecimientos adversos graves que pueden aparecer condicionan mucho su utilización. LES: lupus eritematoso sistémico.

dieron y se pudieron reducir las dosis de esteroides. En algunos centros, el danazol se ha usado en la trombopenia antes de llegar a la esplenectomía. En una serie en pacientes con hemocitopenia autoinmune, el danazol se comportó como el fármaco más eficaz a largo plazo.

Las dosis de danazol oscilan entre los 200-1.200 mg diarios, aunque los efectos secundarios virilizantes, el aumento de peso, la aparición de exantema o el aumento de transaminasas, hacen que muchos pacientes, especialmente mujeres, sean reacias a utilizar este fármaco.

DAPSONA

Es una sulfona con efectos antiinfecciosos y propiedades antiinflamatorias. Fue utilizada durante muchos años para el tratamiento de la lepra y de la dermatitis herpetiforme.

En el caso de las enfermedades autoinmunes se ha utilizado especialmente en la artritis reumatoide (AR). Así, en un estudio abierto con 71 pacientes con AR que recibieron una dosis de 50 mg diarios con incremento posterior a 100 mg/día, se observó una mejoría subjetiva del estado general, con descenso significativo de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. En este estudio, en el que los pacientes fueron comparados con otros que recibieron oro intramuscular, hubo una respuesta inicial más rápida con dapsona, pero al final no se observaron diferencias significativas. La dapsona también se ha utilizado con cierto éxito en el lupus eritematoso profundo.

El gran problema de este fármaco son sus efectos secundarios, a veces graves. Se han descrito anemia hemolítica dependiente de la dosis, metahemoglobinemia, leucopenia y agranulocitosis. Esta última es una complicación rara pero grave, como lo es la metahemoglobinemia, ya que se trata de reacciones idiosincráticas. Otra reacción idiosincrática impredecible es el síndrome de hipersensibilidad. Aparece habitualmente a las 4 semanas del tratamiento y sus síntomas incluyen exantema, fiebre, linfoadenopatías y afectación de otros órganos, como el hígado y el sistema nervioso central. El desenlace puede se fatal. También se ha descrito un síndrome de Stevens-Johnson. Todo ello, junto a la falta de estudios correctamente diseñados sobre el fármaco, ha hecho que la dapsona prácticamente no se utilice para las enfermedades autoinmunes, salvo en situaciones muy especiales.

TALIDOMIDA

La talidomida fue introducida por primera vez en Alemania en 1956 y en el resto de Europa 1 año más tarde. Afortunadamente, la Food and Drug Administration retrasó su aprobación debido a los efectos neurotoxicológicos observados en animales. Su lanzamiento se produjo como un sedante de acción rápida y, posteriormente, por su acción antiemética, lo cual condujo a que muchas mujeres embarazadas la tomaran. El fármaco fue retirado del mercado en 1961 debido a los numerosos casos de focomelia (acortamiento congénito de miembros) que aparecieron en los niños de las madres que habían tomado el producto. No obstante, no fue hasta el descubrimiento de sus efectos anti-TNF cuando el interés por el fármaco tomó de nuevo cuerpo. Otros efectos se basaron en su acción antiangiogénica. Debido a ello, en los últimos años se han desarrollado análogos de la talidomida que poseen sus efectos inmunomodulatorios y carecen de sus efectos secundarios devastadores. Hay 2 productos, básicamente, que inhiben distintas citosinas, aunque ambos todavía están en fase de desarrollo clínico. La talidomida fue probada por Huizinga en 1996 en un estudio abierto en pacientes con AR, en el que también se administró pentoxifilina. La respuesta terapéutica fue pobre, ya que solo 5 de 9 pacientes alcanzó un ACR 20 y los pacientes en general la toleraron mal.

La talidomida también se ha probado en pacientes con LES, lupus discoide, síndrome de Sjögren y sarcoidosis. Los casos tratados han sido escasos y las conclusiones que se pueden extraer son prácticamente nulas. No obstante, en el campo de la dermatología se ha utilizado en los casos rebeldes de prurigo y aftosis recurrente, con resultados más o menos aceptables.

Uno de los efectos secundarios más rebeldes es la neuropatía periférica, que en bastantes casos es irreversible.

En resumen, en el momento actual no existe un hueco para este fármaco, salvo en algunos procesos dermatológicos como el prurigo y en casos seleccionados en la aftosis rebelde recurrente.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Una solución relativamente reciente, pero que puede ser eficaz, es la realización de trasplante. Dentro de este campo hay que distinguir el autólogo (realizado con las propias células del paciente —células madre o *stem cells*—, tras recibir el paciente una inmunosupresión con citostáticos) y el alogénico (con células de donantes inmunológicamente similares, para lo cual se recurre a familiares, pero también a personas ajenas familiarmente al paciente, pero inmunológicamente similares). En el campo de las enfermedades autoinmunes, el trasplante autólogo ha sido el que se ha utilizado con más frecuencia. Por otro lado, dentro de las enfermedades autoinmunes la esclerosis sistémica (ES) es donde más tratamientos de este tipo han sido llevados a cabo.

El trasplante autólogo de células de Stem (TACS) está fundamentado en la ablación del sistema inmunorreactivo con dosis elevadas de quimioterapia y una regeneración posterior del sistema inmune. El autor recomienda una excelente revisión realizada al respecto por Naraghi y Van Laar.

En 1993 se estableció el consenso para llevar a cabo trasplantes en pacientes con procesos autoinmunes. Se estipuló que el trasplante solo podía llevarse a cabo en pacientes en los que la terapia convencional había fracasado, pero que a la vez existían posibilidades de reversibilidad, si no total sí al menos parcial como para permitir al paciente tener en el futuro una calidad de vida aceptable.

Los resultados obtenidos tras diversos trasplantes en estudios clínicos fase I/II en pacientes con ES, demostraron que el TACS era viable en pacientes cuidadosamente seleccionados. Estos estudios demostraron una reducción significativa en el *modified Rodnan skin score* (mRSS). Debido a ello, la inclusión de pacientes fue redefinida y en un análisis posterior con 57 pacientes trasplantados, la mejoría duradera del mRSS se observó en dos tercios de los pacientes.

Otro estudio posterior de seguimiento en Francia y Alemania, con 26 pacientes, demostró de nuevo una mejoría sostenida del mRSS y, lo que es más importante, una estabilización de la función de distintos órganos, como el corazón, el pulmón y el riñón. La supervivencia fue estimada en una mediana del 96,2 y el 84,89% a los 5 y 7 años, respectivamente. En este estudio, el 63% de los pacientes tenía afectación pulmonar grave cuando fueron incluidos, que fue definida por una *diffusing capacity of lung for carbon monoxide (*DLCO) menor del 70% y una media de presión en la arteria pulmonar superior a 40 mmHg por ecocardiografía. Durante el seguimiento, los pacientes no experimentaron cambios en la DLCO, aunque tampoco mejoraron. El efecto más llamativo del trasplante se observó en la mejoría del estado funcional, evaluado por el WHO, lo que se atribuyó fundamentalmente a la mejoría experimentada en la piel.

Más recientemente, un estudio alemán en 26 pacientes con ES demostró también una mejoría de la piel, aunque el cambio en la DLCO fue mínimo; pero la media de la capacidad vital inspiratoria mejoró significativamente: 66% a los 6 meses y 76,1% a los 12 meses. No obstante, de este estudio se excluyeron del trasplante los pacientes con hipertensión pulmonar grave (> 50 mmHg) y con una DLCO < 40%.

Finalmente, un estudio retrospectivo publicado recientemente en *Lancet* con pacientes estadounidenses y brasileños, en el que los pacientes fueron seguidos durante 5 años, demostró nuevamente una ausencia de mejoría de la capacidad pulmonar total y de la DLCO en los pacientes con afectación previa grave pero, sin embargo, sí se vio una mejoría clara de estos patrones en los pacientes con un ecocardiograma basal normal. Por tanto, como los autores mencionan, la posibilidad de una buena evolución requiere una evaluación cuidadosa pretrasplante mediante ecocardiografía y, en general, un estudio completo de la situación basal cardiaca.

Con respecto a la DM/PM, recientemente ha sido publicado un estudio en 10 pacientes a los que se les realizó un trasplante alogénico de células mesenquimales *stem*. Se observaron mejorías en los patrones enzimáticos, en el aumento de la fuerza muscular así como en la enfermedad pulmonar intersticial, en los pacientes afectados. En los pacientes que recayeron, el segundo trasplante también tuvo efectos beneficiosos. Aunque la bibliografía acerca de esta patología es muy escasa, es lógico pensar que el beneficio del trasplante tendrá muchas más posibilidades de éxito si las condiciones basales de los órganos vitales son estables y la función no está muy deteriorada.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, Gheorghiade M et al. Cardiac-involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. Lancet 2013: 381: 1116-24.

Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the treatment of systemic lupus erythematosus: A qualitative systematic review. Simin Arthritis Rheum 2011; 40: 298-306.

Naraghi K, Van Laar JM. Update on stem cell transplantation for systemic sclerosis: Recent trial results. Curr Rheumatol Rep 2013: 236: 1-6.

Thabet MM, Huizinga T. Dapsone, penicillamine thalidomide, bucillamine and the tetraciclynes. En: Hochberg MC, Silman A, Smolen J, Weinblatt ME and Weisman MH, editors. Rheumatology. Philadelphia, MHMosby, Elsevier, 2011; 539-49.

Wang D, Zhang H, Cao M, Tang Y, Liang J, Feng X et al. Efficacy of allogenic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymiositis and dermatomyiositis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1285-8.

Sección 12

MANEJO DE LA COMORBILIDAD EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

EDITOR – EDUARDO ÚCAR ANGULO

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

55

RIESGO CARDIOVASCULAR Y PREVENCIÓN DE EVENTOS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

M.A. GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN ■ J. RUEDA GOTOR

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas hemos asistido a un importante avance en el conocimiento del riesgo cardiovascular (RCV) en las enfermedades reumáticas inflamatorias. Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado en estos pacientes un incremento del RCV comparado con la población general, identificándolo como el principal factor de morbimortalidad en este tipo de enfermedades. La artritis reumatoide (AR) es la patología de la que disponemos de más datos en este campo, aunque este fenómeno ha sido también constatado en otras enfermedades reumáticas tales como las espondiloartritis (EsP) o el lupus eritematoso sistémico (LES). El aumento del RCV es debido a un proceso de aterosclerosis acelerada en el que, además de los factores de riesgo tradicionales, parecen intervenir otros mecanismos tales como el proceso inflamatorio, factores genéticos o el uso de ciertos fármacos. Teniendo en cuenta su elevada morbimortalidad cardiovascular (CV), es fundamental llevar a cabo un control correcto del RCV en pacientes con estas enfermedades. Para ello, resulta de vital importancia realizar una evaluación fiable del RCV en cada paciente, ya que este será el parámetro que nos guíe a la hora de fijar los objetivos terapéuticos (control de la tensión arterial, lípidos) y los hábitos cardiosaludables (peso, cese del ta-

baquismo) óptimos en cada caso. Sin embargo, el RCV en estas enfermedades tiende a ser infravalorado por los instrumentos que utilizamos para su medición en la población general (SCORE, Framinghan). Estos índices no tienen en cuenta la presencia de la enfermedad subyacente, por lo que son necesarios otros instrumentos para una mejor valoración del riesgo. Un aspecto fundamental para disminuir el RCV de estos pacientes, además del control de los factores de RCV (FRCV) clásicos, es el control de la actividad de la enfermedad de base.

EPIDEMIOLOGÍA

Mortalidad de origen cardiovascular

Las enfermedades reumatológicas inflamatorias se asocian, por regla general, a un aumento de la mortalidad global en comparación con la población general, a expensas fundamentalmente de las enfermedades CV. En el caso de la AR la principal causa de mortalidad es de origen CV, que es hasta un 50-60% más frecuente que en controles sanos. En la espondilitis anquilosante (EA) los datos son más discordantes, pero apuntan a un incremento de la mortalidad global, en gran parte debida a complicaciones CV. Lo mismo ocurre con la artritis psoriásica (APs), si bien su estudio es más complejo debido al aumento del RCV conferido por la psoriasis *per se* (la psoriasis severa es considerada un FRCV independiente) y al uso de distintos criterios de APs en los diferentes estudios existentes. En el caso del LES también existe un aumento de la mortalidad global, que parece comportarse de acuerdo con un patrón bimodal, siendo de origen predominantemente CV en las fases más tardías de la enfermedad.

Morbilidad cardiovascular

La frecuencia de eventos CV como el infarto agudo de miocardio (IAM) o los accidentes cerebrovasculares (ACVAS) también está incrementada en las enfermedades reumatológicas inflamatorias. Los pacientes con AR presentan un aumento del riesgo de eventos CV en torno al 50%. En el caso de las EsP este incremento también existe, pero en menor proporción, mientras que en el LES la enfermedad coronaria llega a ser, en algunas series, hasta 6 veces más frecuente que en la población general, con una incidencia en torno al 1,2-1,5% anual.

Enfermedad cardiovascular subclínica

Los métodos más utilizados para la evaluación de la afectación vascular subclínica son el estudio ecográfico de la función endotelial (marcador predictivo de aterogénesis precoz, que puede determinarse midiendo la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial) y la detección de aterosclerosis subclínica (alteración estructural, que puede objetivarse ecográficamente estudiando el grosor íntima-media de la arteria [cIMT] y la presencia de placas de ateroma en la arteria carótida). En las enfermedades reumáticas inflamatorias existe una mayor prevalencia de ambos indicadores de aterosclerosis subclínica en comparación con la población general. Además, estos pacientes presentan una alteración de la función endotelial que, en el caso de la AR, se puede observar incluso en pacientes jóvenes con AR de reciente comienzo.

PATOGENIA

El exceso de morbimortalidad CV existente en estos enfermos se debe a un proceso de aterogénesis acelerada, que no puede ser explicada exclusivamente por los factores tradicionales de aterosclerosis. En este sentido, el proceso inflamatorio crónico parece desempeñar un papel clave como FRCV adicional. Otros factores que han sido asociados al aumento del RCV son determinados componentes genéticos, el uso de ciertos fármacos y factores específicos de cada patología.

Factores de riesgo cardiovascular clásicos

Los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tienen una mayor prevalencia de FRCV clásicos. HTA, dislipemias y diabetes mellitus (DM) se encuentran presentes en AR, EsP y LES en mayor proporción que en la población general y su presencia ha sido asociada al desarrollo de enfermedad CV, tanto clínica como subclínica. Aunque el perfil lipídico, alterado por la presencia de la respuesta inflamatoria sistémica, varía de unas entidades a otras, el descenso del HDL, junto con alteración de los triglicéridos, es el hallazgo más constante, y no es infrecuente que se acompañe de un aumento del índice aterogénico y alteración de las características del HDL-colesterol. Sin embargo, el impacto relativo de los FRCV clásicos parece ser menor en estos pacientes que en la población general y su control es importante pero no suficiente para disminuir el RCV en estos pacientes.

Proceso inflamatorio

Parece evidente que la existencia de un proceso inflamatorio crónico juega un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis acelerada. De hecho, los niveles plasmáticos de un marcador inflamatorio como es la proteína C reactiva (PCR) constituyen un predictor independiente de mortalidad en la población general. Los reactantes de fase aguda se asocian también al incremento de la mortalidad CV, de eventos CV y de aterosclerosis

subclínica observado en diferentes enfermedades reumáticas como la AR y la EA. Además, otros marcadores de inflamación que parecen contribuir a la aterogénesis en el LES son el fibrinógeno o la IL-6.

Los mecanismos implicados en la aterogénesis mediada por el proceso inflamatorio han sido estudiados fundamentalmente en AR, aunque muchos hallazgos son extrapolables a otras patologías inflamatorias. Las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], IL-6 e IL-1β) liberadas a la circulación sistémica son responsables de la aparición de una serie de cambios proaterogénicos: disfunción endotelial, resistencia a la insulina, efectos protrombóticos, estrés pro-oxidativo y dislipemias (habitualmente disminución del HDL, en menor proporción del LDL y un aumento de los triglicéridos). Además otro FRCV independiente como la homocisteína se correlaciona con los marcadores de inflamación.

Factores genéticos

En AR se ha demostrado un mayor riesgo de mortalidad CV y de eventos CV, así como una mayor disfunción endotelial asociados a pacientes positivos para el epítopo compartido HLA-DRB1 *04 y en especial para HLA-DRB1 *0404. En los últimos años determinados polimorfismos han sido relacionados con la presencia de enfermedad CV clínica. Entre otros destacan: *TNFA* -308 (rs1800629), *CCR5* rs333 o el polimorfismo A1298C en el gen *MTHFR*.

Otros factores asociados con la presencia de enfermedad cardiovascular

Existen además otros factores específicos de cada enfermedad relacionados con la presencia de enfermedad CV. En LES se han identificado varios determinantes de RCV: concentración de moléculas de adhesión (ICAM, VCAM, E-selectina), hiperuricemia, presencia de anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico, dosis acumulada de corticoides o la edad al diagnóstico. La duración de la enfermedad ha sido relacionada con la presencia de aterosclerosis en EA y en AR. Otros factores importantes asociados al RCV en AR son la positividad para el factor reumatoide (FR) y el péptido cíclico citrulinado (APCC) y la presencia de manifestaciones extraarticulares.

VALORACIÓN DEL RIESGO: FACTORES DE RIESGO GENERALES Y ESPECÍFICOS Y SU PERIODICIDAD. NIVEL DE EVIDENCIA

La correcta estratificación del RCV es un proceso fundamental, ya que es el nivel de riesgo (bajo, intermedio, elevado o muy alto) el que nos va a indicar en cada paciente cuáles son los objetivos terapéuticos óptimos relativos al control de la tensión arterial y de los lípidos. Los pacientes clasificados como de alto o muy alto riesgo precisarán un estricto control de estos parámetros. Para realizar el cálculo del RCV en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias hay que tener en cuenta la presencia tanto de los FRCV clásicos como de la enfermedad de base.

TABLA 55.1

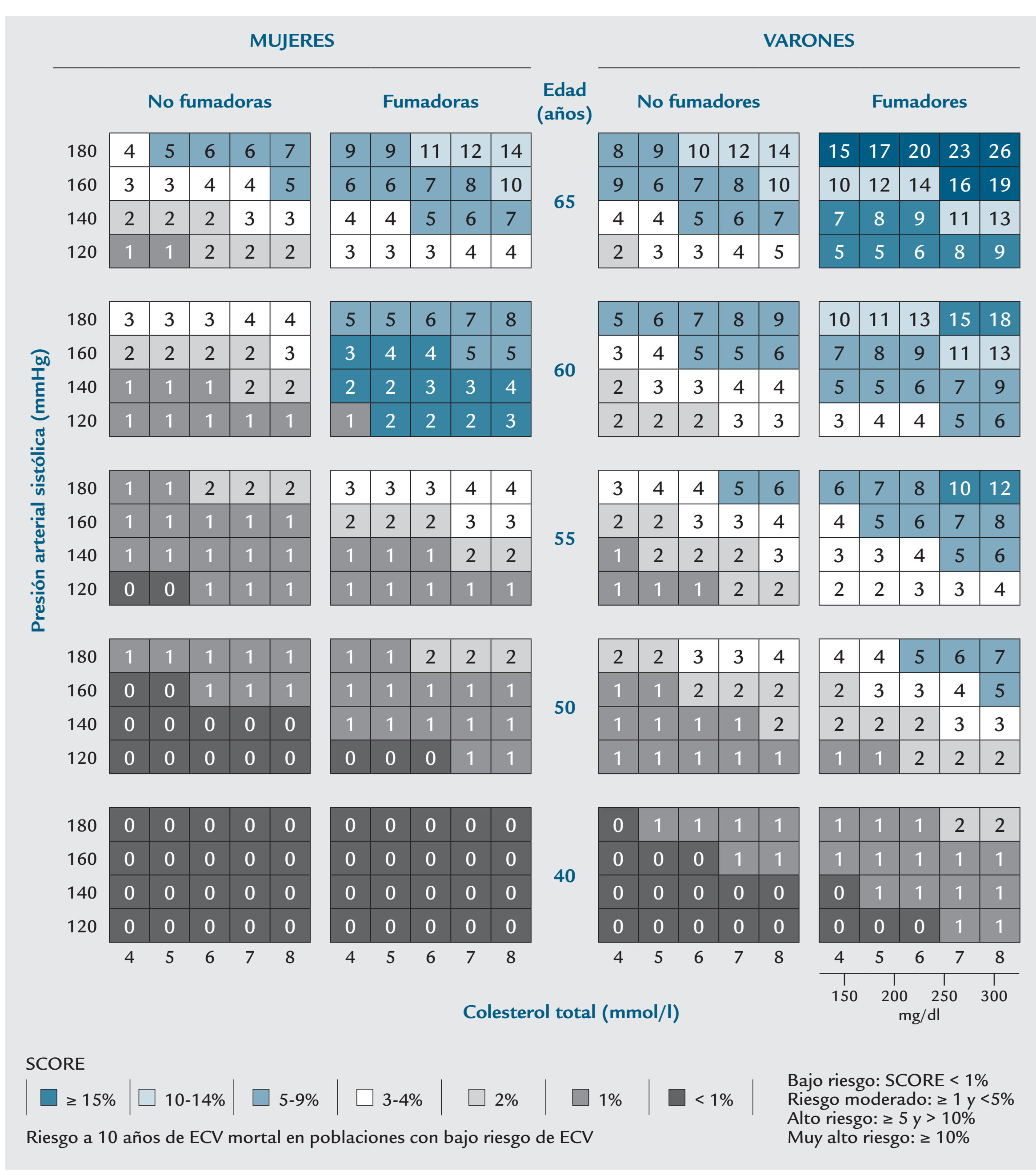
Nivel de riesgo cardiovascular

Riesgo cardiovascular muy alto	■ Enfermedad cardiovascular documentada en pruebas invasivas o no invasivas (placa carotídea por ecografía u otras técnicas) ■ Diabetes mellitus (DM) tipo1 o tipo 2 con uno o mas FRCV o lesión de órgano diana ■ Enfermedad renal crónica ■ SCORE ≥ 10%
Riesgo cardiovascular alto	■ FRCV específicos marcadamente elevados (HTA grave, dislipemia familiar, etc.) ■ DM sin FRCV ni lesión de órgano diana ■ Enfermedad renal crónica moderada ■ SCORE ≥ 5% y < 10%
Riesgo cardiovascular moderado	■ SCORE ≥ 1% y < 5%
Riesgo cardiovascular bajo	■ SCORE < 1%

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

Factores de riesgo cardiovascular generales

Para calcular el RCV conferido por los FRCV clásicos en la población general, la Guía europea sobre prevención de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012) recomienda el uso de diferentes índices validados a tal efecto. En España se recomienda el uso del SCORE para los poblaciones de bajo RCV (fig. 55.1). En este índice se establece el riesgo de mortalidad por evento CV a 10 años en función de la edad, sexo, tabaquismo, tensión arterial sistólica y el colesterol total (la guía EULAR recomienda usar en vez de colesterol total el índice aterogénico: colesterol total/HDL-colesterol). Una puntuación SCORE menor de 1% (es decir, menos del 1% de probabilidades de presentar un evento CV mortal en 10 años), se considera de bajo riesgo, mientras que valores de SCORE entre 1 y < 5%, entre 5 y < 10% y ≥ 10% son considerados de riego moderado, elevado y muy alto, respectivamente. Es importante tener en cuenta que estos índices están diseñados para calcular el RCV en individuos asintomáticos, pues aquellos que ya han presentado un evento CV se consideran



Presión arterial sistólica (mmHg)	MUJERES										Edad (años)	VARONES									
	No fumadoras					Fumadoras						No fumadores					Fumadores				
Colesterol total (mmol/l)	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	4	5	6	6	7	9	9	11	12	14	65	8	9	10	12	14	15	17	20	23	26
160	3	3	4	4	5	6	6	7	8	10	65	9	6	7	8	10	10	12	14	16	19
140	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7	65	4	4	5	6	7	7	8	9	11	13
120	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	65	2	3	3	4	5	5	5	6	8	9
180	3	3	3	4	4	5	5	6	7	8	60	5	6	7	8	9	10	11	13	15	18
160	2	2	2	2	3	3	4	4	5	5	60	3	4	5	5	6	7	8	9	11	13
140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	60	2	3	3	4	4	5	5	6	7	9
120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	60	2	2	2	3	3	3	4	4	5	6
180	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	55	3	4	4	5	6	6	7	8	10	12
160	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	55	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8
140	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	55	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	55	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
180	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	50	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7
160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	50	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
140	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	50	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
120	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	50	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

FIGURA 55.1 ■ Tabla SCORE. ECV: evento cardiovascular.

directamente de muy alto riesgo CV, sin necesidad de calcular el SCORE correspondiente. Sin embargo, este índice puede infraestimar el riesgo real en determinadas situaciones, como en el caso de la diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC) o en individuos asintomáticos con aterosclerosis subclínica. Por ello, la Guía europea 2012 otorga una posición de RCV específico para estos casos (tabla 55.1). Como se puede observar los sujetos con enfermedad CV subclínica demostrada por diferentes técnicas como ecografía carotídea, ecocardiografía de estrés o coronariografía se consideran de muy alto RCV.

Factores de riesgo cardiovascular específicos

Sin embargo, el uso de estos índices subestima el RCV en las enfermedades reumáticas inflamatorias, al no

CUADRO 55.1
FACTORES PROPIOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE ASOCIADOS A UN AUMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

- Duración de la enfermedad mayor de 10 años
- Seropositividad a factor reumatoide o anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados
- Manifestaciones extraarticulares graves

Se aplicará un factor multiplicador de 1,5 cuando estén presentes 2 de los 3 criterios

tener en cuenta el incremento del RCV inherente a la enfermedad de base. De hecho, la magnitud del riesgo CV en la AR ha demostrado ser similar al observado en pacientes con DM2 aunque, a diferencia de esta, la Guía europea de 2012 no le ha conferido condición propia de RCV independientemente del SCORE. Por esta razón, un grupo de trabajo de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) ha propuesto recientemente adaptar la estimación del RCV calculado en pacientes con AR de acuerdo con el SCORE usando un factor multiplicador de 1,5 en los pacientes que, por características propias de la enfermedad inflamatoria, presentan mayor riesgo de desarrollar un evento CV (cuadro. 55.1). La consideración del FR, los APCC y las manifestaciones extraarticulares como predictores de RCV se basan en una amplia evidencia científica, no así la duración de la enfermedad, cuya inclusión en estos criterios fue decidida por consenso de los expertos. Esta recomendación del grupo EULAR forma parte de un decálogo que incluye diferentes pautas para el correcto manejo CV de los pacientes con AR, EA y APs. Los expertos no proponen, sin embargo, la aplicación de ningún factor multiplicador para las EsP, enfermedades sobre las que existe menos evidencia científica en este campo. Otra de las recomendaciones consensuada por los expertos fue establecer la periodicidad anual como la más recomendable para evaluar el RCV.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Recientemente se ha demostrado que la aplicación de este factor multiplicador reclasifica a un porcentaje mínimo de los pacientes con AR, de manera que la mayoría de los que tienen un riesgo intermedio-bajo según el SCORE se siguen manteniendo mayoritariamente en ese nivel al aplicar el SCORE modificado EULAR (mSCORE). Parece, por tanto, que el mSCORE no es la herramienta idónea para calcular el RCV en AR, como apunta también el hecho de que casi 2/3 de los pacientes con un riesgo moderado según el mSCORE presenta hallazgos ecográficos carotideos de muy alto riesgo CV. Es necesario, por tanto, servirse de otros instrumentos que permitan identificar de una manera más fiable a los pacientes de mayor riesgo, que son los que se beneficiarán de un tratamiento más estricto. En este sentido puede ser de utilidad la determinación de aterosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea u otro instrumento asequible y fácil de aplicar, como es el índice tobillo-brazo, validados como predictores fiables de eventos CV en población general asintomática con RCV intermedio. A pesar de que, en el caso

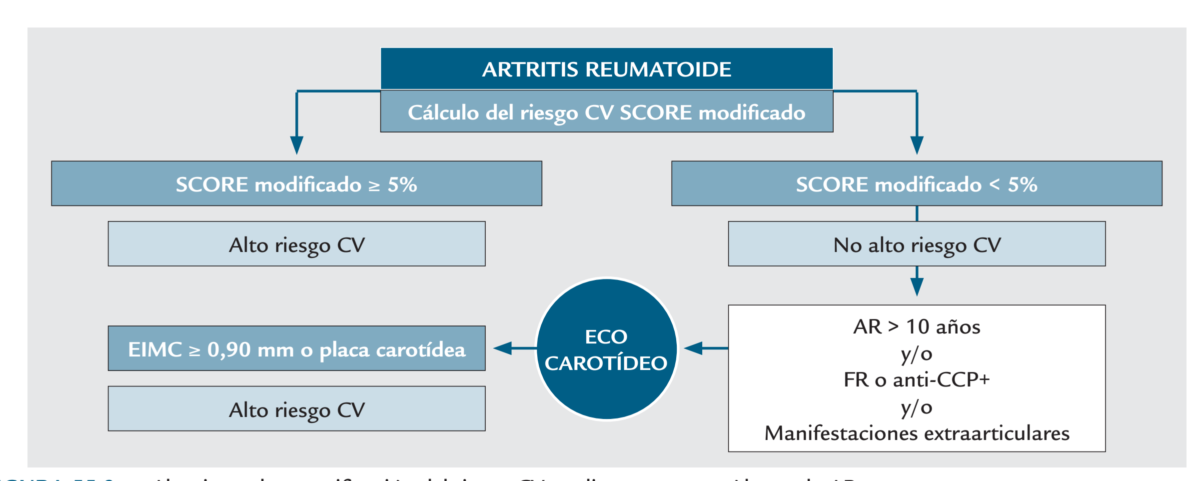


FIGURA 55.2 ■ Algoritmo de estratificación del riesgo CV mediante eco carotídeo en la AR.
Tomado de González-Gay MA, González-Juanatey C, Llorca J. Carotid ultrasound im the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: When and to whom? Ann Rheum Dis. 2012; 71: 796-8.

de las enfermedades reumatológicas, los datos de que disponemos son escasos y referidos únicamente a la AR, sí parecen confirmar el papel predictor de eventos CV de la ecografía carotídea en estos enfermos. Dada la dificultad de su realización a todos los pacientes con AR, parece razonable limitar su indicación a los pacientes con mayor RCV (FR o APCC+ y/o enfermedad de más de 10 años de duración y/o manifestaciones extraarticulares) pero clasificados como de riesgo intermedio-bajo por mSCORE (fig. 55.2). Aunque existen menos estudios al respecto, la ecografía carotídea también parece un instrumento útil para la evaluación del RCV en pacientes con otras enfermedades reumatológicas inflamatorias.

PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Control de factores de riesgo cardiovascular clásicos

El control óptimo de la hipercolesterolemia y de la HTA y la prevención y el control de la obesidad y del tabaquismo son claves para la reducir el RCV en la población general. Aunque esto no ha sido demostrado en enfermedades inflamatorias, estas evidencias se consideran extrapolables a este tipo de pacientes, por su alto riesgo de eventos CV. Por tanto, los objetivos y estrategias terapéuticas de prevención y tratamiento de estos FRCV recomendados para las enfermedades reumáticas inflamatorias son los mismos que los establecidos para la población general (tabla 55.1). La única diferencia existente es el nivel de exigencia en el control de estos factores. El uso del factor multiplicador y/o instrumentos adicionales, como la ecografía carotídea, permitirá clasificar a un mayor número de pacientes como de alto riesgo y, por tanto, aspirar a alcanzar unos objetivos terapéuticos más ambiciosos en lo referente a tensión arterial y colesterol. En este sentido, el objetivo es llegar a conseguir una tensión arterial inferior a 130/90 y un nivel de LDL colesterol < 100 mg/dl en pacientes con alto riesgo CV y < 70 mg/dl en aquellos con muy alto riesgo CV. En cuanto a la realización de ejercicio físico, las evidencias científicas demuestran que realizar ejercicio aeróbico cardiorespiratorio tiene un efecto positivo sobre la prevención y el control de la enfermedad CV. Esto ha sido sobradamente demostrado en la población general y, en los últimos años, también en los pacientes con enfermedades reumatológicas, siempre adecuándose al objetivo (prevención del RCV o controlar la enfermedad CV ya existente) y a la capacidad funcional de cada paciente.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que disminuyen el riesgo cardiovascular

Otro factor clave para la prevención de la enfermedad CV en pacientes con enfermedades reumatológicas inflamatorias es el propio control de la actividad de la enfermedad, tal y como se recoge en las recomendaciones EULAR 2010. De nuevo, es la AR la enfermedad en la que disponemos de más datos. Existen evidencias científicas que sustentan que el uso de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), tanto sintéticos como biológicos, se asocia a una reducción del RCV. En AR y otras poliartritis tratadas con metotrexato (MTX) se ha observado una reducción de eventos CV del 21% y una reducción de infarto de miocardio del 18%. En cuanto al efecto de los anti-TNF en el RCV en AR, se ha observado, en la mayoría de los trabajos, una reducción de la incidencia de eventos CV. Los antipalúdicos también han demostrado un efecto beneficioso sobre la aterosclerosis en AR y en LES, mejorando el perfil lipídico y la resistencia insulínica. En el caso de las EsP, los FAME han demostrado tener igualmente beneficios en parámetros como el perfil lipídico, la resistencia insulinica o la aterosclerosis subclínica, pero no disponemos de evidencia que demuestre una reducción del desarrollo de ECV.

Tratamientos que potencialmente incrementan el riesgo cardiovascular

Existe una amplia evidencia científica que demuestra la potencial toxicidad CV de los AINE e inhibores de COX-2. Su consumo en pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia al deterioro de la función renal y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, debido a la retención hidrosalina que ocasionan. Asimismo, pueden complicar la HTA y empeorar la función renal, además de aumentar la mortalidad CV en pacientes con enfermedad coronaria. De hecho, el uso de los inhibidores de COX-2 y del diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca grados II-IV, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o ACVA y su uso debe de ser cuidadoso en pacientes con FRCV. Por tanto, solo se debe indicar el uso de estos fármacos cuando su beneficio compense el riesgo, y en caso de hacerlo hay que tener en cuenta que el naproxeno es el AINE con menor toxicidad CV.

En cuanto al uso de corticoides en estos pacientes, se recomienda prescribirlos a las dosis terapéuticas más bajas durante el menor tiempo posible, pues se ha encontrado un incremento de eventos CV en enfermedades reumáticas proporcional a la dosis acumulada de corticoides, que ya se observa con dosis entre 5 y 10 mg/día de prednisona o equivalentes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

González-Gay MA, González-Juanatey C, Llorca J. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: when and for whom? Ann Rheum Dis 2012; 71: 796-8.

González-Gay MA, González-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. Semin Arthritis Rheum 2005; 35: 8-17.

Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 612-620.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012; 33: 1635-1701.

Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69(2): 325-31.

Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation 2005; 112(21): 3337-47.

Página deliberadamente en blanco

56 PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

S. MUÑOZ FERNÁNDEZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son una causa directa de morbimortalidad bien conocida en las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), debido a las alteraciones producidas en la inmunidad por la propia enfermedad o el tratamiento inmunosupresor empleado, por lo que es necesario realizar una prevención o profilaxis adecuada de las infecciones más comunes. Cuando el paciente esté ya inmunodeprimido, por la enfermedad o por un tratamiento, la vacunación puede resultar ineficaz, por lo que en esas circunstancias sería conveniente monitorizar la respuesta. En estos pacientes hay un inconveniente añadido, ya que se ha descrito que algunas vacunas pueden exacerbar o producir procesos autoinmunes. También hay que tener en cuenta que el uso de inmunosupresores potentes puede reducir la protección que ofrece una correcta vacunación a un sujeto.

Por norma general, siempre que sea posible resulta mejor vacunar o realizar la quimioprofilaxis antes de inmunodeprimir. Esto no siempre es posible, pero debería intentarse. También hay que tener en cuenta a los familiares del paciente, así como al personal médico que le atiende, como posibles vectores de ciertas enfermedades, por lo que ellos deberían seguir escrupulosamente las recomendaciones de vacunación de adultos recomendadas en el país correspondiente.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos son escasos. En las ERAS se ha observado que el riesgo de presentar una infección es, al menos, del doble al de la población sana, con una mayor frecuencia de infecciones por gérmenes intrace-

lulares y oportunistas. Las localizaciones más frecuentes de la infección son el tracto respiratorio, la piel y las osteomusculares.

Se ha descrito que, además, el 5% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presenta una situación de hipoesplenia funcional que se relaciona con una mayor susceptibilidad a presentar infecciones por bacterias encapsuladas, como neumococos o meningococos, y patógenos intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, virus herpes, *Pneumocystis jirovecii*, o por otros patógenos como *Nocardia*. Los datos que pueden hacernos sospechar que el paciente presenta una hipoesplenia funcional son: infecciones de repetición, trombocitosis y/o leucocitosis, presencia de cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de sangre periférica (inclusiones basófilas intracelulares dentro de los eritrocitos que son restos nucleares no aclarados en el bazo) y una hipocaptación gammagráfica esplénica con tecnecio^{99m}.

La tasa de casos de tuberculosis (TBC) es variable y depende de cada país, pero en las ERAS su frecuencia puede llegar a ser 4 veces superior a la esperada en la población general, por lo que es recomendable investigar la presencia de TBC latente o activa en todo paciente con una ERAS, especialmente si va a ser sometido a un tratamiento inmunosupresor. En la mayoría de los casos, la TBC aparece en los primeros meses de iniciado el tratamiento, lo cual indica reactivación de una infección latente, y tiende a presentarse con un patrón atípico (extrapulmonar o TBC diseminada).

Los tratamientos juegan, así mismo, un papel importante, de tal manera que dosis altas de corticosteroides, ciclofosfamida y tratamientos biológicos son los tratamientos que más se asocian a la aparición de infecciones por oportunistas y por patógenos intracelulares (listeriosis, salmonelosis, candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, infecciones por citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* y criptococo).

En el último informe del registro de acontecimientos adversos con terapias biológicas llamado BIOBADASER, se ha descrito que el 35,5% se deben a infecciones, y estas son responsables del 33,6% de acontecimientos adversos graves y del 31,6% de las muertes producidas por dichos acontecimientos, especialmente la neumonía (4,6%) y la sepsis (3,7%). Recientemente se ha comparado la tasa de infecciones en ERAS con relación a la artritis reumatoide, y se ha encontrado una frecuencia significativamente mayor en el grupo de las primeras (IRR: 1,98). Las infecciones se producían especialmente en el primer año y en los estudios multivariables se encontró una relación significativa con la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (IRR: 3,53), existencia de enfermedad pulmonar intersticial (IRR: 2,88), uso de corticosteroides (IRR: 1,74) y la presencia de ciertas comorbilidades como insuficiencia renal (IRR: 1,87) e hipertensión arterial (IRR: 1,65).

En pacientes con infección por virus de hepatitis B (VHB) tratados con anti-TNF se han descrito casos de reactivación de la infección que incluso han originado insuficiencia hepática mortal en pacientes que antes no presentaban anomalías en la función hepática. Sin embargo, no se ha descrito que dichos tratamientos provoquen insuficiencia hepática o aumento de la carga viral en la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

QUIMIOPROFILAXIS

Profilaxis de infección por *Mycobacterium tuberculosis*

En la figura 56.1 se representa un esquema de cómo detectar una infección activa o latente por TBC que debería

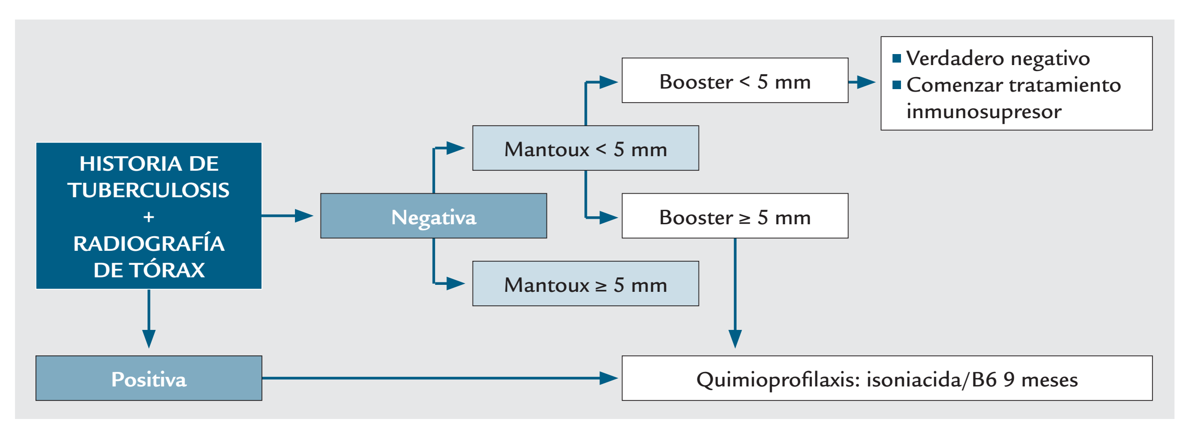


FIGURA 56.1 ■ Algoritmo para la detección de la tuberculosis latente en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas.

aplicarse a los pacientes con ERAS, independientemente del uso de inmunosupresores, aunque con mayor énfasis si van a recibir alguno de estos tratamientos. No está claramente establecido cuándo repetir las pruebas para su detección en caso de que sean negativas, pero este cribado debería ser periódico. La prueba de Quantiferón® puede ser una alternativa al uso de la prueba de Mantoux (derivado proteico purificado de la tuberculina, PPD).

Si se detecta una infección activa se debe tratar al paciente convenientemente. Si se detecta una infección latente se debe comprobar si esta era conocida y si fue tratada adecuadamente. Si fue así, no será necesario ningún tipo de profilaxis, aunque sí es necesario un seguimiento exhaustivo de estos pacientes, descartando en todo momento la posibilidad de una reactivación de la infección. Es importante destacar que la PPD debe considerarse positiva en pacientes con ERAS si la induración mide 5 mm o más.

Profilaxis primaria

La quimioprofilaxis primaria con isoniacida a dosis de 5 mg/kg/día (hasta un máximo de 300 mg) se aplicará a los sujetos en contacto con un paciente bacilífero y con PPD negativo. A los 3 meses se debe repetir la prueba de Mantoux y, si sigue dando negativo, la quimioprofilaxis puede interrumpirse. Si, por el contrario, da positivo, se realizarán las pruebas encaminadas a diagnosticar una tuberculosis activa y, si se descarta, la profilaxis se prolongará durante al menos 6 meses. En los pacientes con ERAS es recomendable mantenerla 9 meses. El tratamiento con isoniacida debe ser complementado con suplementos de vitamina B6. En pacientes que no toleren la isoniacida se puede usar rifampicina 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg diarios) 6 meses.

Profilaxis secundaria

Las indicaciones generales de profilaxis secundaria son:

- Contacto íntimo a cualquier edad con un paciente bacilífero y positivo a la prueba de Mantoux.
- Edad menor de 35 años y positivo a Mantoux.
- Viraje de negativo a positivo de la prueba de Mantoux a cualquier edad.
- Mantoux positivo a cualquier edad con tratamientos o enfermedades que puedan condicionar inmunodepresión, como las ERAS.

Profilaxis de infección por *Pneumocystis jirovecii*

La decisión de aplicar una profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en pacientes reumatológicos no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no está bien definida y depende de la existencia de infección previa, la enfermedad del paciente, el tratamiento usado y el valor de linfocitos totales y/o de linfocitos CD4. Siempre que el paciente pueda tener inmunodepresión y haya padecido una pneumocystosis previa deberá recibir profilaxis secundaria mientras dure la situación de inmunodepresión.

En un paciente con una ERAS se debe considerar la profilaxis primaria de la pneumocystosis en las siguientes situaciones: diagnóstico de granulomatosis de Wegener, tratamiento con ciclofosfamida, linfocitos CD4 inferiores a 250/μl y/o valores de linfocitos totales inferiores a 600/μl y tratamiento con corticoides a una dosis mayor de 20 mg de prednisona al día o su equivalente durante un mínimo de 4 semanas. De todos estos factores, los que probablemente son más influyentes en la aparición de una infección por *Pneumocystis* son los 3 primeros.

Para la profilaxis se emplea el trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 160 mg/800 mg 3 días por semana. Hay que tener en cuenta que los pacientes con LES presentan hasta en un 30% alergia a sulfamidas. La alternativa es la pentamidina inhalada.

Profilaxis de endocarditis en el lupus eritematoso sistémico

La prevalencia de la endocarditis de Libman-Sacks en autopsias de pacientes con LES es de alrededor del 50%. Este hallazgo se puede apreciar en sujetos vivos mediante ecocardiografía. Generalmente cursa de forma asintomática y en muchos casos la auscultación cardíaca es normal. Sin embargo, su presencia puede ser un condicionante de riesgo de endocarditis bacteriana en situaciones de bacteriemia. Aunque esta decisión es controvertida, en los enfermos con LES se pueden recomendar las mismas normas preventivas de endocarditis bacteriana ante determinadas maniobras médicas invasivas que se dan a los pacientes con valvulopatías.

Profilaxis de infecciones en la cirugía

En los pacientes con ERAS que vayan a ser sometidos a cirugía mayor electiva se aconseja seguir las mismas normas de profilaxis antiinfecciosa que se siguen en la población general. Los datos acerca del posible incremento de infecciones por los tratamientos inmunosupresores no son concluyentes. Por lo tanto, la decisión de suspender el tratamiento previo a la cirugía debe ser individualizada, valorando el balance entre el riesgo de reactivación de la ERAS y el riesgo de aparición de una infección. Si el paciente está con un tratamiento biológico se aconseja, en general, suspenderlo temporalmente durante un tiempo variable anterior a la cirugía, y depende de su vida media reinstaurarlo cuando haya cicatrizado la herida quirúrgica, después de unos 10 a 14 días.

TABLA 56.1

Vacunas recomendadas en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS)

Vacuna	Pauta de vacunación	Comentarios y nivel de recomendación
Difteria y tétanos	■ 3 dosis en meses 0, 1 y 12. Dosis de recuerdo cada 10 años	■ Vacunación recomendada en todos los adultos, independientemente de la enfermedad
Gripe	■ Anual	■ Altamente recomendada en pacientes con ERAS
Neumococo	■ Cada 3 a 5 años si se usa la vacuna polisacárida 23-valente ■ Única dosis con la vacuna 13-valente	■ Altamente recomendada en pacientes con ERAS
Hepatitis B	■ Meses 0, 1 y 6	■ Recomendada en pacientes con ERAS y con exposición negativa confirmada al VHB
Haemophilus influenzae B y meningococo C	■ 1 dosis	■ Recomendada en pacientes con hipoesplenismo o importante inmunodepresión
Meningococo C	■ Cada 3-5 años	■ Recomendada en pacientes con hipoesplenismo o importante inmunodepresión
Varicela zóster	■ Dosis única	■ Antes de comenzar cualquier tratamiento inmunosupresor ■ La enfermedad debe estar estable ■ Valorar su uso de manera individualizada en pacientes con ERAS que van a comenzar un tratamiento inmunosupresor potente
Virus del papiloma humano	■ Meses 0, 1 y 6 o 0, 2 y 6, dependiendo del preparado comercial	■ Recomendada en mujeres menores de 25 años, especialmente con LES

LES: lupus eritematoso sistémico; VHB: virus de la hepatitis B.

Profilaxis de la reactivación de la infección por virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana

Cuando exista una infección por VHB, VHC o VIH en un paciente con ERAS se debe monitorizar regularmente la carga viral, la función hepática y/o los valores de linfocitos CD4 en el caso de la infección por VIH. Para el tratamiento de la ERAS habría que considerar, en primer lugar, la opción de un tratamiento con perfil bajo de inmunosupresión, como por ejemplo, los antimaláricos en el LES y el síndrome de Sjögren. Habría que intentar evitar, en la medida de lo posible, los fármacos hepatotóxicos como metotrexato o leflunomida y considerar individualmente la relación entre el riesgo y el beneficio si se van a usar tratamientos biológicos, sobre todo en la infección por VHB. En caso de tener que usarse alguno de estos tratamientos habría que considerar el empleo de fármacos antivirales para reducir la carga viral y monitorizarla.

VACUNACIÓN

Hay que tener presente que el calendario de vacunación infantil ofrece una protección de infecciones muy importante al paciente con ERAS, por lo que la primera medida en estos pacientes será verificar su cumplimiento. Las vacunaciones aconsejables en el paciente con ERAS se especifican en la tabla 56.1. Las vacunas que se debe considerar aplicar en todos los pacientes son aquellas frente a tétanos/difteria, gripe y neumococo. La vacuna de la hepatitis B debe considerarse en los pacientes que no hayan tenido contacto con el virus. Otras deben considerarse individualmente. La nueva vacuna antineumocócica 13-valente puede ofrecer ventajas respecto a la clásica 23-valente, al cubrir las cepas más comunes y ofrecer una inmunización permanente, a diferencia de esta última que debe repetirse cada 3 a 5 años en pacientes inmunodeprimidos.

Los pacientes con ERAS tienen un riesgo aumentado de desarrollar herpes zóster, que puede además diseminarse y ser más grave, por lo que la vacuna debe considerarse en estos pacientes. Al ser una vacuna de virus vivos atenuados, si se administra deberá hacerse en el momento de menor riesgo de inmunodepresión, antes de comenzar cualquier tratamiento inmunosupresor.

En cuanto a la vacunación frente a virus del papiloma humano, dada la seguridad de las vacunas y la elevada prevalencia de cánceres anogenitales en las personas inmunodeprimidas que se infectan por los serotipos considerados de alto riesgo, es recomendable va-

cunar a las mujeres menores de 25 años, especialmente a las afectadas de LES.

Como ya se ha mencionado, los tratamientos influyen notablemente en este aumento de riesgo, de manera que las dosis altas (1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente) o mantenidas (dosis diaria de prednisona de 20 mg o su equivalente durante más de 2 semanas) de corticoides sistémicos o el uso de inmunosupresores parecen aumentar el riesgo. Sin embargo, no todos los fármacos potencialmente inmunosupresores afectan de igual manera al sistema inmune. En la revisión realizada no se ha podido encontrar distinciones para las recomendaciones de vacunación dependiendo del inmunosupresor que se use. Además, no es posible determinar *a priori* en qué momento un paciente con ERAS necesitará un fármaco inmunosupresor potente, por lo que conviene ser prudente y, ante la falta de evidencia, seguir un programa de vacunación razonable antes de que el paciente esté en una situación de inmunosupresión grave. Por lo tanto proponemos seguir las recomendaciones de la tabla 56.1 cuando el paciente es diagnosticado y, a ser posible, 2 semanas antes de empezar el tratamiento inmunosupresor, sin esperar a una situación extrema.

También es conveniente recordar que en situaciones de exposición a ciertas infecciones el paciente precisa una profilaxis específica, añadida a la vacuna, que se detalla en la tabla 56.2.

Las vacunas de virus vivos o atenuados, que se especifican en la tabla 56.3, en general están contraindicadas en los pacientes con inmunodepresión y, por lo tanto, en aquellos con ERAS en tratamiento con inmunosupresores, especialmente tratamientos biológicos. El hecho de prescribir una de estas vacunas a un paciente con ERAS significa someterle a un gran riesgo. En caso de tener que administrarlas, se recomienda hacerlo 1 mes antes del inicio del tratamiento inmunosupresor o esperar 3 meses desde su finalización.

Las personas que convivan con un paciente con ERAS en tratamiento inmunosupresor y el personal sanitario que le atiende deben recibir la vacuna antigripal anualmente, estar vacunadas de la triple vírica y de la varicela si no la han tenido.

Es importante considerar que la respuesta inmune a las vacunas puede verse atenuada en pacientes con tratamientos inmunosupresores, especialmente rituximab, por lo que puede haber una falta de respuesta a su administración. Por ello lo ideal es vacunar 4 semanas antes de comenzar el tratamiento. Pero esta es una situación ideal o muy difícil de cumplir, sobre todo con vacunas estacionales como la de la gripe. Se ha demostrado en estudios con fármacos biológicos o con otros inmunosupresores que la respuesta a diferentes tipos de vacunaciones es eficaz, aunque la tasa de respuesta sea menor que en la población general. Rituximab es el fármaco con que se alcanza una menor tasa de vacunación eficaz, en torno al 30% de los pacientes estudiados, por lo que habrá que tener especial cuidado con este fármaco. En general se considera que hay un beneficio en realizar las vacunaciones en pacientes tratados, aunque pueda haber fallos en su eficacia.

Es importante que, si el tratamiento ya ha comenzado cuando se prescriba la vacunación, al menos la enfermedad se encuentre en una situación estable.

TABLA 56.2

Profilaxis postexposición en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

Infección	Profilaxis	Tiempo tras la exposición
Tétanos	Vacuna + inmunoglobulina	Inmediato
Gripe	Amantadina o rimantadina	48 h
Hepatitis A	Vacuna + inmunoglobulina	72 h
Hepatitis B	Vacuna + inmunoglobulina	Inmediato
Sarampión	Inmunoglobulina	6 días
Meningococo	Rifampicina	Durante 2 días tras la exposición
Varicela	Inmunoglobulina y/o aciclovir	96 h

TABLA 56.3

Vacunas no recomendadas o contraindicadas en pacientes inmunodeprimidos

Vacuna	Comentario
Varicela	Permitida en pacientes VIH con buen valor de linfocitos CD4 y pacientes con ERAS estables sin tratamiento inmunosupresor
Triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis)	Permitida en pacientes VIH en riesgo y con buen valor de linfocitos CD4
BCG	Solo se usa en países con una incidencia muy alta de tuberculosis
Polio oral (Sabin)	Muy peligrosa, se puede usar la vacuna parenteral
Fiebre tifoidea oral	Para viajes de riesgo se puede usar la vacuna de polisacáridos parenteral
Fiebre amarilla	Obligatoria para viajar a ciertos países de África y América del Sur

BCG: bacilo de Calmette-Guerin; ERAS: enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

CONSEJOS AL VIAJERO CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES A ÁREAS TROPICALES

En las páginas web del Center for Disease Control o de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se pueden consultar las vacunas y demás medidas preventivas que se recomiendan para el viajero a una zona geográfica concreta. Las vacunaciones requeridas frente a las patologías por las que los viajeros adultos se pueden ver afectados en viajes internacionales se pueden clasificar en sistemáticas, obligatorias y recomendadas. Dentro de las sistemáticas están las que se incluyen en los calendarios de vacunación infantil o las recomendadas en pacientes inmunodeprimidos, como difteria/tétanos, gripe, neumococo, hepatitis B, la triple vírica, etc.

Hay un reglamento sanitario internacional aprobado por la OMS en 1969 y revisado posteriormente que regula las vacunas obligatorias de cada país. La de la fiebre amarilla se encuentra entre estas y se exige para entrar en determinados países. Al ser una vacuna de virus vivos atenuados está contraindicada en pacientes con inmunodepresión, por lo que el paciente inmunodeprimido no deberá realizar el viaje a países en donde sea necesaria.

Entre las vacunas recomendadas se incluyen las que se utilizan en nuestro entorno por poblaciones de riesgo en las que el viaje tiene una especial significación, aquellas en donde el viaje supone un riesgo específico por la situación sanitaria del país de destino y las que van a prevenir patologías que se encuentran en áreas geográficas delimitadas por los mecanismos de transmisión. Entre estas se encuentran la vacuna del cólera, la encefalitis japonesa, la encefalitis por garrapatas, la fiebre tifoidea, la gripe, la poliomielitis, la hepatitis A, la rabia, etc.

Para prevenir infecciones transmitidas por alimentos, como parasitosis intestinales, hepatitis A o fiebre tifoidea, se debe beber agua u otras bebidas embotelladas o hervidas, alimentos recién cocinados, a poder ser hervidos, y evitar el consumo de alimentos frescos o hielo en las bebidas.

Para evitar las enfermedades típicas del trópico, como la malaria, el dengue o la fiebre amarilla, se deben evitar las picaduras de mosquitos con repelentes. Para evitar la malaria no hay vacuna pero sí un tratamiento preventivo con fármacos.

Para evitar la tripanosomiasis africana y americana se debe evitar el contacto con chinches y moscas.

Por último, hay que considerar las características especiales de las personas inmigrantes en nuestro país. En ocasiones provienen de países donde no se siguen los mismos calendarios de vacunación de nuestras comunidades autónomas o estos calendarios son deficientes. Otras veces se ha empleado en ellos la BCG, con los problemas de interpretación que pueden surgirnos al detectar una prueba de Mantoux positiva. En otras ocasiones, los pacientes vienen de zonas donde determinadas infecciones son endémicas, por ejemplo la histoplasmosis en ciertas áreas del norte y sur de América. Todas estas consideraciones se deben tener en cuenta ante una enfermedad o tratamiento con un potencial inmunodepresor.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. Reumatol Clin 2013; 9: 281-96.

Cobo-Ibáñez T, Descalzo MA, Loza-Santamaría E, Carmona L, Muñoz-Fernández S. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immunemediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. Rheumatol Internat 2014. [Epub ahead of print].

Gómez-Reino JJ, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. Reumatol Clin 2011; 7: 284-98.

Grupo de Trabajo BIOBADASER, Sociedad Española de Reumatología. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. Fase II: Informe enero 2013. Madrid: SER; 2013 [consultado 30-9-2013]. Disponible en: https://biobadaser.ser.es/biobadaser/cgi-bin/upload/archivo.aspx?id=99.

Muñoz Fernández S, Cobo Ibáñez T. Profilaxis antiinfecciosa necesaria en pacientes adultos con enfermedades reumáticas. Sem Fund Esp Reumatol 2006; 7: 128-38.

Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011; 70: 414-22.

57

FIEBRE EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO: ¿INFECCIÓN O REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD?

R. CERVERA SEGURA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La aparición de fiebre es frecuente durante la evolución de prácticamente todas las enfermedades autoinmunes sistémicas. También, en ocasiones, puede ser la manifestación inicial. Ante este síntoma se plantean, básicamente, 2 opciones diagnósticas: infección frente a actividad de la enfermedad. Más raramente cabrá pensar en otros procesos, como síndromes linfoproliferativos (sobre todo en pacientes con síndrome de Sjögren primario) o neoplasias sólidas (fundamentalmente en los pacientes que han recibido tratamiento inmunodepresor durante períodos prolongados).

Los factores predisponentes para la infección son las alteraciones de la inmunidad propias de la enfermedad, la actividad de la esta y el uso de fármacos inmunodepresores. En la tabla 57.1 se indican los mecanismos de acción e infecciones asociadas a los principales inmunodepresores utilizados para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes están tratados con más de 1 de estos fármacos, por lo que los resultados de los estudios son difíciles de interpretar.

El mayor problema que plantea la infección en un paciente con una enfermedad autoinmune sistémica es la dificultad de su reconocimiento debida al cambio de patrón que experimentan muchas infecciones al incidir sobre pacientes inmunocomprometidos y al enmascaramiento de los síntomas y signos clínicos de la infección por el proceso autoinmune subyacente.

DATOS CLÍNICOS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO POTENCIALMENTE DISCRIMINATORIOS

El diagnóstico diferencial entre infección sobreañadida y actividad de la enfermedad de base no suele entrañar di-

TABLA 57.1

Mecanismos de acción e infecciones asociadas a los principales inmunodepresores utilizados en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Fármaco	Mecanismos de acción	Infecciones	Comentario
Corticoides	■ Inhiben el reclutamiento de neutrófilos y células mononucleadas hacia el foco inflamatorio ■ Disminuyen los eosinófilos y basófilos ■ Linfopenia, bloquean la acción de linfocitos T ■ Disminuyen la actividad bactericida intracelular de los macrófagos ■ A dosis altas modifican la respuesta humoral y las funciones de los neutrófilos	■ Las más frecuentes son las infecciones bacterianas (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella*) ■ Riesgo de infecciones oportunistas: bacterianas (*Nocardia*, *Listeria*, micobacterias y *Legionella*), virales (varicela-zóster), fúngicas (*Candida* sp., *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*), parásitos (*Strongyloides*)	■ Riesgo aumentado si > 10 mg/día prednisona o dosis acumulada > 700 mg ■ Seguir protocolo de profilaxis para tuberculosis ■ Si > 20mg/día durante más de 3 semanas valorar profilaxis para *P. jirovecii*
Ciclofosfamida	■ Inhibe la proliferación de linfocitos impidiendo la replicación del ADN mediante la modificación de nucleótidos	■ Complicaciones de la neutropenia: Bacilos gramnegativos = *Candida* sp. > bacilos grampositivos = *Aspergillus* > virus respiratorios. ■ Reactivación de herpes zóster	■ Aumenta el riesgo de infección bacteriana, incluyendo gérmenes oportunistas (*P. jirovecii*), lo que aconseja su profilaxis, sobre todo en caso de usar la vía oral ■ Reactivación de tuberculosis ■ Mayor riesgo en neutropenia, leucopenia < 3.000 y tratamiento esteroideo asociado
Azatioprina	■ Inhibe la biosíntesis de nucleótidos requeridos para la replicación del ADN, por lo que inhibe la proliferación linfocitaria	■ Infecciones bacterianas y fúngicas	■ El riesgo de infección grave es bajo, aunque mayor en caso de neutropenia ■ Mayor riesgo de varicela-zóster y citomegalovirus.
Metotrexato	■ Análogo del ácido fólico inhibe la síntesis de las purinas al bloquear la dihidrofolato reductasa ■ Como inmunomodulador (< 20 mg/m^2/semana) aumenta la secreción de adenosina que inhibe a los neutrófilos, disminuye la producción de citocinas (TNF-α, IL-6, IL-8) y de inmunoglobulinas; aumenta la producción de citocinas antiinflamatorias	■ Infecciones leve-moderadas, principalmente bacterianas y virales del tracto respiratorio, urinario y cutáneas ■ Leve aumento de las infecciones oportunistas: *P. jirovecii* (la más frecuente), *Listeria*, *Mycobacterium avium*, *Nocardia*, citomegalovirus, varicela-zóster, *Cryptococcus* e histoplasmosis	■ La mitad de los infectados asocia tratamiento esteroideo

IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

ficultades cuando la fiebre se acompaña de claros síntomas y signos de foco infeccioso o de las manifestaciones habituales de la enfermedad autoinmune sistémica. Sin embargo, no es raro encontrarnos en la práctica clínica con 2 situaciones complejas: la presencia simultánea de algún foco séptico y de los síntomas demostrativos de reactivación de la enfermedad, o bien, por otra parte y de forma antagónica, la ausencia de manifestaciones específicas, con la sola referencia por parte del paciente de sudoración, síndrome constitucional o malestar general. Además, el uso de antiinflamatorios y glucocorticoides para el tratamiento de la enfermedad de base puede enmascarar los distintos signos de infección.

La primera situación es frecuente, pues la existencia de una infección suele producir una reactivación, en mayor o menor grado, de la enfermedad de base. Por ello, la práctica clínica habitual consiste en asumir un cierto grado de reactivación de la enfermedad de base y administrar el tratamiento necesario para controlarla (generalmente aumentar la dosis de glucocorticoides).

Sin embargo, el principal problema para los clínicos es la segunda situación; esto es, enfrentarse a un pa-

Fármaco	Mecanismos de acción	Infecciones	Comentario
Tacrolimus y ciclosporina	■ Ciclosporina A: se une a las ciclofilinas intracelulares ■ Tacrolimus: se une a las proteínas de unión FK ■ Ambos inhiben la calcineurina inhibiendo la proliferación de los linfocitos T (T Helper) y de la IL-2	■ Inmunodepresores con menor riesgo de infección; mayor incidencia de infecciones bacterianas, virales (citomegalovirus) y fúngicas (*Candida* > *Aspergillus* > *Cryptococcus*).	■ No hay asociación con infecciones graves ■ Difícil cuantificar el riesgo por separado. ■ Ciclosporina A: mayor incidencia de infecciones bacterianas que tacrolimus ■ Tacrolimus: mayor incidencia de infecciones fúngicas que ciclosporina
Micofenolato de mofetilo	■ Inhibe la síntesis de purinas, requeridas para biosíntesis de nucleótidos, por lo que produce una disminución en la proliferación de linfocitos B y T, así como un descenso en la producción de anticuerpos	■ La activación del herpes zóster es la infección más común, con una incidencia del 5 al 10% ■ Se ha demostrado una mayor incidencia de infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados	■ El índice de infección es similar o inferior comparado con los pacientes trasplantados tratados con ciclofosfamida ■ No predispone a infecciones oportunistas por *P. jirovecii*
Anti-TNF-α	■ Etanercept se une tanto al TNF-α como al TNF-β. Es un antagonista con mayor afinidad por el TNF que su receptor natural ■ Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que se une al TNF-α soluble y a su membrana. También induce la lisis de la célula que expresa el TNF por activación de complemento	■ Tuberculosis y otras micobacterias, bacteriemia, *Histoplasma*, *Candida* sp., *Listeria*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *P. jirovecii, Nocardia*, *Leishmania*, citomegalovirus y reactivación del herpes zóster	■ Aumentan la tasa de infección por tuberculosis, especialmente el infliximab, siendo las reactivaciones de formas latentes y las formas atípicas las más frecuentes; en las 6 primeras semanas de tratamiento con infliximab y en los primeros 12 meses de etanercept ■ Focos más frecuentes: respiratorio, piel y partes blandas ■ Aplicar protocolo de profilaxis para tuberculosis antes del inicio del tratamiento
Rituximab	■ Anticuerpo monoclonal frente al antígeno CD20 de los linfocitos B	■ Principalmente infecciones bacterianas y virales (19 y 10%, respectivamente). En menor grado infecciones fúngicas (1%)	■ Incidencia de infecciones elevada (30%) por gérmenes habituales. No obstante, las complicaciones graves únicamente ocurren en un 1% durante el tratamiento y en un 2% tras este ■ Las infecciones oportunistas son infrecuentes

ciente con una enfermedad autoinmune sistémica adecuadamente controlada hasta entonces, que presenta fiebre sin foco séptico evidente y con solamente síntomas constitucionales inespecíficos. En estos casos debe efectuarse una evaluación minuciosa y precoz mediante la anamnesis y la exploración física completas por aparatos y las siguientes exploraciones complementarias iniciales:

- Analítica general: velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva (PCR), hemograma completo, bioquímica (glucosa, función renal, iones, perfil lipídico y hepático, proteínas totales, albúmina, proteinograma, enzimas musculares, coagulación, perfil básico y sedimento de orina).
- Estudio inmunológico: el que corresponda en relación con la patología de base.
- Estudio microbiológico: hemocultivos y otros cultivos según la sospecha clínica.
- Radiografía de tórax: posteroanterior y lateral.

Hay algunos datos que nos pueden ayudar a realizar el diagnóstico diferencial entre brote de la enfermedad

TABLA 57.2

Diagnóstico diferencial entre brote de enfermedad autoinmune sistémica e infección

Enfermedad	Datos sugestivos de infección	Datos sugestivos de brote
Enfermedad autoinmune sistémica en general	■ VSG y PCR muy elevadas[a] ■ Escalofríos y tiritonas ■ Leucocitosis con neutrofilia (diagnóstico diferencial con uso de corticoides y brote de granulomatosis de Wegener) ■ Inestabilidad hemodinámica ■ Procalcitonina > 2 ng/ml[b]	■ Coexistencia de manifestaciones sistémicas además de las que afectarían al foco infeccioso
LES	■ Valores normales de anticuerpos anti-ADN	■ Aproximadamente el 60% de los pacientes que presentan fiebre es por brote de la enfermedad y el 25% por infección ■ Complemento disminuido y valores altos de anticuerpos anti-ADN
Vasculitis ANCA +	■ Títulos normales de ANCA	■ Títulos elevados de ANCA

[a]La mayoría de los brotes de enfermedad autoinmune sistémica cursan con valores normales de PCR o discretamente elevados, aunque también es posible encontrar PCR muy elevadas. [b]Excepto en la enfermedad de Kawasaki en la que puede estar elevada en el contexto del brote. Hay entidades como el síndrome antifosfolipídico, la esclerosis sistémica y el síndrome de Sjögren, en las que la aparición de fiebre es probatoria de proceso infeccioso, ya que esta no aparece en los brotes de estas entidades. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; PCR: proteína C reactiva; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; VSG: velocidad de sedimentación globular.

autoinmune e infección (tabla 57.2). Sin embargo es preciso remarcar que las pruebas complementarias encaminadas a valorar la reactivación de la enfermedad de base (fundamentalmente los anticuerpos anti-ADN en el lupus eritematoso sistémico [LES] o los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo [ANCA] en ciertas vasculitis) tienen varios problemas, como su complejidad técnica, por lo que no suelen ser de realización rápida o, incluso, pueden no estar disponibles para su práctica rutinaria y, sobre todo, pueden modificarse con la infección.

En cambio, la realización de un hemograma con recuento leucocitario y la determinación de PCR pueden ser de gran utilidad. Así, la existencia de leucocitosis con desviación a la izquierda y/o una marcada elevación de la PCR suelen ser indicativas de infección, mientras que la reactivación de la mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas no suele producir leucocitosis (e incluso puede provocar leucopenia) y solo eleva ligeramente la PCR. Sin embargo, ello no ocurre invariablemente así, por lo que siempre será necesaria una minuciosa investigación clínica tendente a descartar ciertas infecciones que cursan con frecuencia de forma atípica o enmascarada, como la tuberculosis, miliar o de órganos infrecuentes, la endocarditis lenta, la brucelosis, la fiebre tifoidea y la borreliosis, así como determinadas virasis, como la infección por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus (CMV) o virus de la inmunodeficiencia humana.

MANEJO PRÁCTICO DEL PACIENTE FEBRIL CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Dentro de los procesos infecciosos, los focos que plantean mayor dificultad diagnóstica son la afectación pulmonar y del sistema nervioso central (SNC). En el resto de posibles focos, los síntomas y signos suelen orientar a un proceso infeccioso y es más difícil la confusión con el brote de la propia enfermedad autoinmune. En caso de existir afectación cutánea, algunas lesiones aconsejan la realización de biopsia para estudio histológico y microbiológico y descartar la afectación por infecciones diseminadas bacterianas, fúngicas o micobacterianas.

Aproximación al paciente con enfermedad autoinmune sistémica, fiebre y afectación pulmonar (fig. 57.1)

Se realizará una anamnesis y exploración física completas incidiendo en el régimen de tratamiento inmunodepresor, en su duración y en los tratamientos previos que pueda haber recibido, así como en el patrón temporal desde el inicio del tratamiento y comienzo de la enfermedad, en la exposición a potenciales patógenos (tuberculosis, viajes), contacto con niños (varicela, virus respiratorio sincitial) y en el curso de la enfermedad. Si el curso es agudo (< 1 día) es indicativo de infección bacteriana, si es subagudo (de días a semanas) orienta hacia una infección por microorganismos oportunistas o brotes de la enfermedad de base.

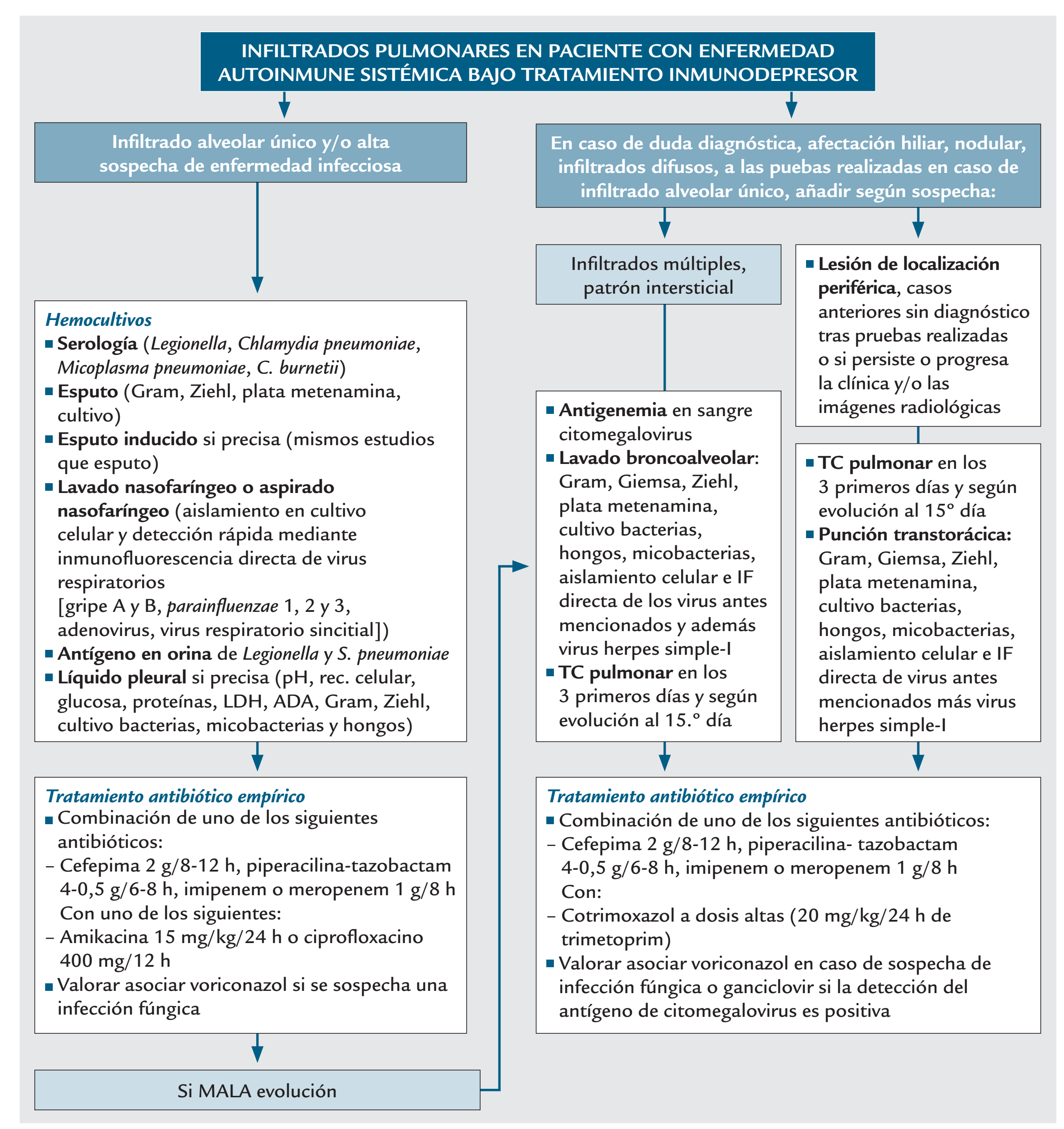


FIGURA 57.1. Aproximación al paciente con enfermedad autoinmune sistémica, fiebre y afectación pulmonar.
ADA: aminodeaminasa; IF: inmunofluorescencia; LDH: lactato deshidrogenasa.

En pacientes con LES o vasculitis asociada a ANCA, el hecho de presentar manifestaciones extrapulmonares sugiere un brote de la enfermedad. Especial atención requiere para el control del brote el empeoramiento clínico del paciente con la intensificación del tratamiento inmunodepresor; en tal caso habrá que revaluar la posibilidad de infección.

Después de la historia clínica es fundamental la radiografía de tórax, que permitirá orientar hacia las posibles causas de afectación pulmonar según el patrón radiológico (tabla 57.3).

La estabilidad del paciente permitiría evaluar la situación clínica y evitar inicialmente el uso de tratamiento antimicrobiano empírico. En pacientes seleccionados (p. ej., pacientes tratados solo con dosis bajas de corticoides [2,5-5 mg/día] sin criterios de gravedad derivados del proceso neumónico) se puede valorar el inicio de tratamiento antibiótico convencional con levofloxacino con o sin azitromicina.

TABLA 57.3

Causas de afectación pulmonar según patrón radiológico

Patrón radiológico	Causas infecciosas	Causas no infecciosas
Infiltrados localizados	■ Neumonía bacteriana (incluida *Legionella* sp.) ■ *Mybobacterium* sp. ■ Hongos oportunistas: – *Aspergillus* sp. – *Histoplasma capsulatum* – *Coccidioides immitis* – *Cryptococcus neoformans* – *Pneumocystis jirovecii* (rara)	■ Granulomatosis de Wegener ■ Síndrome de Churg-Strauss ■ Embolia pulmonar
Infiltrados difusos	■ *Pneumocystis jirovecii* ■ Neumonía bacteriana ■ *Mycoplasma pneumoniae* ■ *Chlamydia* sp. ■ *Mycobacteria* sp. (patrón miliar) ■ Hongos oportunistas ■ Virus: – Influenza – Citomegalovirus – Virus varicella-zóster (raro)	■ Lupus eritematoso sistémico ■ Artritis reumatoide ■ Poliangeítis microscópica ■ Granulomatosis de Wegener ■ Síndrome de Churg-Strauss ■ Esclerodermia ■ Síndrome de Sjögren ■ Dermatomiositis/polimiositis ■ Edema pulmonar ■ Inducido por drogas ■ Metotrexato ■ Ciclofosfamida (rara) ■ Azatioprina (rara)
Nódulos e infiltrados nodulares	■ Embolismo séptico ■ *Staphylococcus aureus* ■ *Pseudomonas aeruginosa* ■ *Mycobacteria* sp. ■ *Nocardia* sp. ■ Hongos oportunistas	■ Granulomatosis de Wegener ■ Síndrome de Churg-Strauss ■ Artritis reumatoide ■ Linfoma

Aproximación al paciente con enfermedad autoinmune sistémica, fiebre y afectación neurológica central (fig. 57.2)

La aparición de cualquier síntoma neuropsiquiátrico en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica obliga a plantear las infecciones del SNC dentro del diagnóstico diferencial, puesto que tanto bacterias, virus, hongos como parásitos pueden imitar clínica y radiológicamente la enfermedad de base. Por otra parte, los procedimientos diagnósticos deben realizarse precozmente, para preservar al máximo la función cerebral. Además, el impacto de la decisión terapéutica tomada puede ser crucial para la evolución de la enfermedad. La afectación del SNC hace especialmente complicado el diagnóstico diferencial debido a la poca especificidad de los hallazgos clínicos. Así pues será necesaria la combinación de varias técnicas diagnósticas de imagen, el estudio del líquido cefalorraquídeo (tabla 57.4), las pruebas serológicas específicas y, en algunos casos, la biopsia estereotáxica para permitir un diagnóstico de certeza.

Síndrome viral

En algunos pacientes intensamente inmunocomprometidos debido a la asociación de 2 o más fármacos inmunodepresores a dosis altas (principalmente, micofenolato, metotrexato, ciclosporina A y tacrolimus junto con glucocorticoides) se ha descrito la infección por CMV. Por ello, ante todo síndrome gripal o similar a mononucleosis con alteraciones en las pruebas complementarias, como trombocitopenia, alteración del perfil hepático o infiltrado intersticial en la radiografía de tórax, además de los procedimientos diagnósticos iniciales, es preceptiva la determinación en sangre periférica de CMV (antigenemia y detección mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa) e iniciar el tratamiento pertinente.

CONCLUSIONES

La aparición de fiebre en un paciente con una enfermedad autoinmune sistémica siempre requerirá una

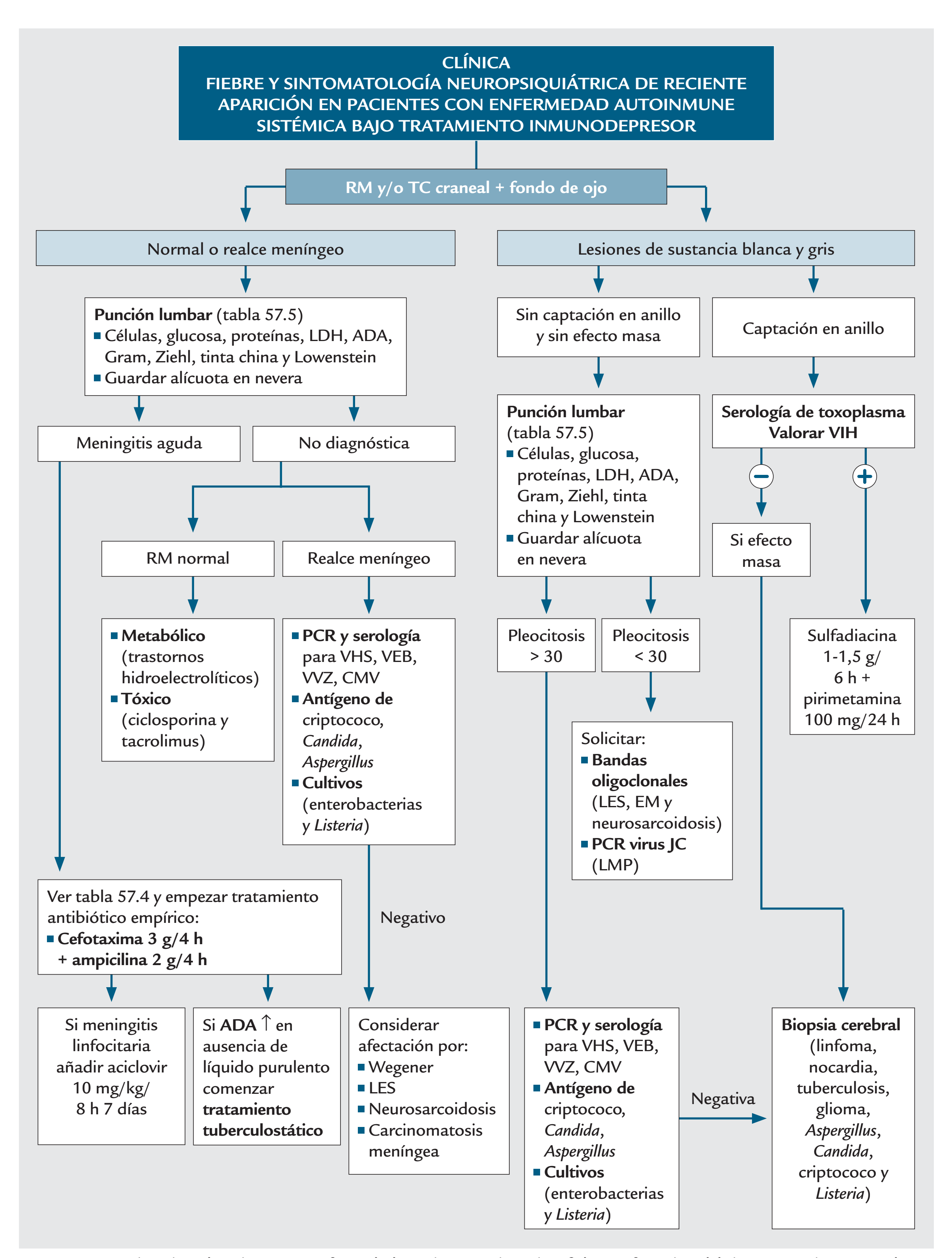


FIGURA 57.2. **Aproximación al paciente con enfermedad autoinmune sistémica, fiebre y afectación del sistema nervioso central.** ADA: aminodeaminasa; CMV: citomegalovirus; EM: esclerosis múltiple; LDH: lactato deshidrogenasa; LES: lupus eritematoso sistémico; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VEB: virus de Epstein-Barr; VHS: virus herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus varicela-zóster.

TABLA 57.4

Diagnóstico diferencial según composición del líquido cefalorraquídeo

LCR	LES	Wegener	Behçet	Sarcoidosis	Encefalitis VHS	Meningitis bacteriana	Absceso cerebral
Normal	50%	–	25-30%	19%	Sólo al inicio	–	20%
Pleocitosis	27-32%	–	50-60%	50-70%	–	100%	80%
Número de células	20-100	10-100	0-100	5-200	2-200	> 1.000	0-1.000
Tipo de células	Linfocitos	Linfocitos	Linfocitos ± PMN	Linfocitos	Linfocitos, PMN al inicio	PMN	PMN
Proteínas (mg/dl)	50-100	50-100	50-200	50-100	50-200	> 100	> 100
Otros	25-42% bandas oligoclonales	–	16-20% bandas oligoclonales	4% glucosa↓ 33-50% ECA↑ 18,5% bandas oligoclonales	PCR ADN VHS: S 95%, E 95%	100% glucosa↓ bacterias en el Gram	Gram: sin bacterias

E: especificidad; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; LCR: líquido céfalorraquídeo; LES: lupus eritematoso sistémico; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PMN: polimorfonucleares; S: sensibilidad; VHS: virus herpes simple.

especial atención por parte del clínico. Aunque unas adecuadas anamnesis y exploración física suelen orientar en muchos casos sobre su etiología, el clínico debe mantener un alto índice de sospecha y poner en práctica todos los medios diagnósticos a su alcance para excluir una infección. Es preciso hacer notar que nada reemplaza la búsqueda intensiva de un agente infeccioso mediante cultivos, conseguidos de forma invasiva si es preciso.

La ausencia o retraso en la instauración de un tratamiento antiinfeccioso puede tener consecuencias irreparables. Por ello, incluso es recomendable comenzar un tratamiento empírico que cubra el espectro de las infecciones que con mayor frecuencia complican el curso evolutivo de estas enfermedades. En el caso de pacientes gravemente inmunocomprometidos se deben tener en cuenta también las infecciones oportunistas y poner en marcha los medios diagnósticos para tratar de establecer el diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento antibiótico adecuado.

En conclusión, la fiebre es un problema habitual en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y su causa más frecuente es una infección, que puede ser de difícil diagnóstico. El tratamiento de estos pacientes se beneficia de la rapidez de la sospecha clínica de los focos y los gérmenes más frecuentes, de la búsqueda intensiva del agente infeccioso mediante cultivos, conseguidos de forma invasiva si es preciso, y de la instauración precoz de una antibioterapia adecuada, sin olvidar el incremento de la dosis de glucocorticoides en los pacientes que los reciban de forma crónica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Bach JF. Infections and autoimmunity. J Autoimmun 2005; 25: 74-80.

De la Hera J, Acosta F, Blasco M, Espinosa G, Moreno A. Fiebre en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas en tratamiento inmunodepresor. En: Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Ingelmo M. Guías clínicas 2010 - Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas, 4.ª ed. Barcelona, Caduceo Multimedia, 2010.

Díaz-Pedroche C, Salavert M, Aguado JM, Jarque I, Lizasoain M, Sanz MA. Individualized evaluation of the risk of infections in the oncohematologic patient. Rev Esp Quimioter 2006; 19: 117-29.

Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16: 281-91.

Gea-Banacloche JC, Opal SM, Jorgensen J, Carcillo JA, Sepkowitz KA, Cordonnier C. Sepsis associated with immunosuppressive medications: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32 Suppl: S578-90.

Gil A, Hidalgo-Tenorio C, Lavilla P. Infección y lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. Avances en lupus eritematoso sistémico, 2.ª ed. Barcelona: Marge Medica Books, 2011; 123-46.

58

CÁNCER Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

J.J. PÉREZ VENEGAS

CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), especialmente aquellos con artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (ES), síndrome de Sjögren (SS), polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM) presentan un incremento del riesgo de desarrollar cáncer. Este hecho añade una mayor carga a la enfermedad autoinmune en sí y afecta a la calidad y a la expectativa de vida de los pacientes. Se produce, principalmente, como consecuencia del trastorno de la autoinmunidad subyacente y del riesgo asociado al uso de determinados fármacos en el tratamiento de estas enfermedades.

El crecimiento acelerado de las células tumorales en ratones inmunodeficientes o la presencia de un incremento de tumores en pacientes sometidos a trasplante con tratamiento inmunosupresor, otorga al sistema inmune un papel primordial como elemento de control para frenar el desarrollo de cáncer. La activación crónica de células B y T que se produce en pacientes con AR, LES o SS puede explicar la asociación de esta entidades con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos. De igual forma, la presencia de factores medioambientales comunes a las enfermedades autoinmunes y cáncer puede contribuir a este aumento de comorbilidad.

Por otra parte, algunas neoplasias pueden presentarse con manifestaciones sistémicas o con sintomato-

logía osteomuscular y de partes blandas, bien sea por invasión de las estructuras óseas o articulares o por la presencia de un síndrome paraneoplásico, hecho que puede plantear un reto diagnóstico para el clínico. Las manifestaciones clínicas paraneoplásicas reumáticas pueden variar desde una poliartritis carcinomatosa, polimialgia reumática atípica, miopatías, vasculitis u osteoartropatía hipertrófica, hasta la presencia de anticuerpos antifosfolípidos o alteraciones del metabolismo óseo asociadas al cáncer. Los tumores que más frecuentemente se asocian a estas manifestaciones clínicas son los de origen hematológico (leucemias, linfomas) y, en menor medida, los tumores sólidos de cualquier localización. Al mismo tiempo es necesario tener en cuenta las manifestaciones osteomusculares asociadas al uso de quimioterapia y otros fármacos antineoplásicos, así como las dificultades de control de los pacientes que presentan una enfermedad reumática autoinmune de forma simultánea con un cáncer. En este Capítulo abordaremos la asociación entre:

- ERAS y desarrollo de cáncer.
- Cáncer y manifestaciones clínicas osteomusculares y autoinmunes asociadas.
- Contribución de los fármacos utilizados en el tratamiento de las ERAS al desarrollo de enfermedad tumoral y manifestaciones osteomusculares asociadas al uso de antineoplásicos.
- Control clínico de los pacientes con cáncer y enfermedad autoinmune concomitante.

RIESGO DE NEOPLASIA ASOCIADO A ENFERMEDAD REUMÁTICA AUTOINMUNE SISTÉMICA

Artritis reumatoide

Linfomas

La asociación entre linfoma y AR es bien conocida. En metaanálisis publicados se otorga una razón de incidencia estandarizada (SIR) para el desarrollo de linfoma en pacientes con AR de 2,08. El tipo de linfoma no hodgkiniano más frecuentemente asociado a AR es el de célula B grande difuso y se presenta fundamentalmente en pacientes con factor reumatoide positivo y con alta actividad de la enfermedad a lo largo de la evolución de esta, así como en pacientes con síndrome de Felty o SS secundario. Igualmente pueden presentarse casos de leucemia de células T grandes granulares. La presencia de un episodio de actividad persistente sin repuesta al tratamiento en pacientes con AR de larga duración debe hacernos sospechar sobre el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa.

Tumores sólidos

Diferentes trabajos han encontrado un incremento del riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con AR, probablemente debido al incremento de incidencia de esta en fumadores. Sin embargo, se ha encontrado una disminución del riesgo de cáncer de endometrio y colorrectal. Esto último podría estar relacionado con el consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Lupus eritematoso sistémico

Linfomas

Existe igualmente un incremento del riesgo de desarrollo de linfoma Hodgkin y no hodgkiniano en pacientes con LES, especialmente linfoma no hodgkiniano de célula B grande difuso, incluidos subtipos altamente agresivos. La SIR estimada para el desarrollo de linfoma no hodgkiniano en una cohorte de 9.547 pacientes durante 8 años de seguimiento fue de 3,65. Este incremento del riesgo de desarrollar enfermedad linfoproliferativa en pacientes con LES se asocia a la carga inflamatoria y a la duración y actividad de la enfermedad, a los trastornos del sistema inmune asociados al LES y a la sobreexpresión de oncogenes (Bcl-2), así como a la infección por virus de Epstein-Barr. Se ha encontrado relación entre la presencia de leucopenia y anemia mantenida, independientemente del tratamiento inmunosupresor, con el desarrollo de leucemia. En esta situación se debería plantear un examen de médula ósea.

Tumores sólidos

Los pacientes con LES tienen un riesgo aumentado de presentar cáncer de pulmón (SIR 1,37) y hepatobiliar (SIR 2,60), tiroideo, vaginal y cutáneo de células escamosas. Con respecto al cáncer de mama hay igualmente un incremento de 1,5-2 veces en relación con la población general. A pesar de que estos datos sugieren que podría haber una mayor vigilancia sobre el desarrollo de cáncer en pacientes con LES, la realidad es que estos pacientes utilizan menos los técnicas de detección precoz de cáncer de mama, genital o colorrectal, especialmente los jóvenes, no caucásicos y con poco nivel de educación.

Síndrome de Sjögren (véase Cap. 29)

Esclerosis sistémica

Los datos referentes a la asociación de ES con cáncer son discordantes, aunque parece haber un incremento del riesgo, sobre todo de cáncer de pulmón, mama o linfoma no hodgkiniano, con una SIR estimada de 1,5-5,1 cuando se compara con la población control. El hecho de que un 12,7% de los pacientes con ES presente esófago de Barrett predispone a estos pacientes a presentar cáncer esofágico. Los factores de riesgo de desarrollo de cáncer

en estos pacientes son la duración de la enfermedad, una mayor edad del paciente y la presencia de inflamación y fibrosis en los diferentes órganos; el hábito tabáquico y la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I no tienen un papel claramente definido. Sin embargo, no se ha encontrado un aumento del riesgo de cáncer en pacientes con esclerodermia localizada o morfea.

La presencia de nuevas lesiones en la radiografía de tórax, cambios en la piel o mala cicatrización de las lesiones cutáneas, problemas de deglución o reflujo persistente debe alertarnos sobre la posibilidad de desarrollo de una neoplasia en los pacientes con ES.

Miopatías inflamatorias idiopáticas

La conexión entre cáncer y miopatías inflamatorias no se ha aclarado totalmente, pero la relación temporal entre el desarrollo de cáncer y el diagnóstico de la miopatía revela la presencia de mecanismos patogénicos comunes. Los antígenos específicos de miositis que se desarrollan en los procesos de inflamación y reparación tisular en las miopatías son los mismos antígenos expresados por diferentes tumores asociados al desarrollo de estas. Este hallazgo podría explicar el vínculo entre miositis inflamatoria y desarrollo de cáncer.

Hay un claro aumento de la incidencia de cáncer en las miopatías inflamatorias (PM, DM), pero este incremento del riesgo parece mayor en los pacientes con DM. Un 15% de pacientes de una cohorte sueca con DM presentó cáncer al mismo tiempo o después del diagnóstico de la miopatía, siendo este riesgo mayor en mujeres. En el grupo con PM, un 9% presentó una enfermedad maligna asociada. Los pacientes con DM presentaron una mayor mortalidad debida al cáncer que los pacientes con PM comparados con la población general. Otros estudios han encontrado asociación a cáncer en un 30% de pacientes con DM y en 15% con PM, y se ha observado, igualmente, un incremento del riesgo de cáncer en pacientes con miositis por cuerpos de inclusión (SIR 2,4).

Globalmente, el incremento del riesgo es mayor en los primeros años tras el diagnóstico de la miopatía y disminuye a partir del tercer año de diagnóstico.

El diagnóstico de cáncer se puede realizar de forma previa, simultánea o posterior al diagnóstico de miopatía, con un pico de incidencia en los 2 primeros años. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer se han descrito la presencia de daño capilar en la biopsia muscular, la existencia de necrosis cutánea de tronco en pacientes con DM o de vasculitis leucocitoclástica y una edad mayor

TABLA 58.1

Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) y neoplasias

Enfermedad reumática	Tumores asociados	Factores de riesgo	Datos clínicos de alerta
AR	■ Enfermedad linfoproliferativa ■ Linfoma Hodgkin-no hodgkiniano	■ Actividad, duración de la enfermedad, Felty, Sjögren asociado	■ Enfermedad progresiva, brotes actividad prolongados en AR establecida
LES	■ Enfermedad linfoproliferativa ■ Linfoma Hodgkin-no hodgkiniano ■ Cáncer mama, hepático?	■ Actividad y duración de la enfermedad, inmunosupresión	■ Leucopenia, adenoma, masa esplénica
Síndrome de Sjögren primario	■ Enfermedad linfoproliferativa ■ Linfoma células B grandes ■ Linfoma MALT	■ Linfadenopatías, agrandamiento parotídeo o salivar ■ Púrpura, vasculitis, esplenomegalia, linfopenia, crioglobulinas, complemento bajo	■ Empeoramiento clínico, desaparición de FR o disminución de IgM
Esclerodermia	■ Carcinoma de células alveolares ■ Cáncer de piel no melanoma ■ Adenocarcinoma de esófago	■ Fibrosis pulmonar, enfermedad intersticial pulmonar ■ Áreas de esclerodermia cutánea ■ Esófago de Barrett	■ Cambios en la radiografía de tórax ■ Cambios cutáneos ■ Problemas deglutorios crónicos o reflujo
Miopatías inflamatorias	■ Cáncer de ovario, gástrico o de pulmón ■ Cáncer nasofaríngeo en orientales	■ Pacientes ancianos, CPK normal, vasculitis cutánea, algunos anticuerpos específicos de miositis	■ Signos y síntomas no explicados por miopatia

AR: artritis reumatoide; CPK: creatinfosfocinasa; FR: ; LES: lupus eritematoso sistémico. Modificada de Turesson y Matteson, 2013.

de 65 años. Otros estudios han encontrado la presencia de anticuerpos anti-155/140, anti-p155/140 o anti-p155 en suero de pacientes con miositis asociada a cáncer con mayor frecuencia que en los pacientes con DM de adulto o juvenil no asociada a enfermedad tumoral.

Los tumores más frecuentemente asociados a miositis inflamatorias son adenocarcinomas de cérvix, pulmón, ovarios, páncreas, vejiga y gástrico (70%). El riesgo de cáncer de ovario pudiera estar especialmente incrementado.

El manejo clínico de los pacientes con DM/PM con sospecha de enfermedad maligna subyacente debe basarse en la realización de una historia clínica y exploración física adecuadas, la realización de cribado de cáncer colorrectal y de mama de la misma forma que en la población general, junto a la solicitud de pruebas analíticas y de imagen en función de la edad y sexo del paciente. Entre estas últimas deberán realizarse un hemograma, bioquímica completa, velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR, sistemático de orina, CA125 (cáncer de ovarios) y CA19-9 (cáncer pancreático), PSA (antígeno prostático específico) y examen de sangre oculta en heces. En todos los pacientes adultos con el diagnóstico de una DM o PM debe realizarse un examen de mamas, pélvico y rectal. Se realizará una radiografía simple de tórax y ecografía pélvica y transvaginal en las mujeres con DM, así como tomografía computarizada (TC) toracoabdominal en pacientes con alto riesgo de neoplasia. La utilización de tomografía con emisión de positrones (PET) y de PET/TC no ha demostrado mejores resultados en la detección de neoplasia asociada en pacientes con DM/PM que el cribado convencional.

La vigilancia sobre la aparición de cáncer debe extenderse hasta los 3 primeros años después del diagnóstico. Después de este tiempo, los pacientes serán sometidos a los protocolos de cribado de cáncer realizados en la población general. No obstante, algunos expertos aconsejan continuar realizando un cribado de cáncer de ovario hasta 5 años después del diagnóstico.

La tabla 58.1 muestra un resumen de los principales procesos malignos asociados a ERAS y los principales datos clínicos de alerta sobre el desarrollo de estos.

CÁNCER Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS OSTEOMUSCULARES Y AUTOINMUNES ASOCIADAS

Las manifestaciones osteomusculares y autoinmunes paraneoplásicas son inducidas por los tumores mediante la producción de hormonas, péptidos, mediadores autocrinos y paracrinos, anticuerpos y linfocitos citotóxicos. El reconocimiento de estas manifestaciones puede permitir un diagnóstico precoz de la enfermedad tumoral subyacente y su tratamiento permite la mejoría de los síntomas. Se han descrito gran variedad de manifestaciones osteomusculares y autoinmunes asociadas a la presencia de cáncer (cuadro 58.1).

CUADRO 58.1
MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS DE LOS TUMORES

INVASIÓN TUMORAL DIRECTA DE ARTICULACIONES
- Leucemia, linfoma, mieloma múltiple
- Metástasis esqueléticas
- Artritis carcinomatosa metastásica

ARTROPATÍA
- Poliartritis carcinomatosa
- Osteoartropatía hipertrófica
- RS3PE
- Artritis y fascitis palmar
- Paniculitis-artritis
- Gota

ALTERACIONES MUSCULARES
- Miopatías inflamatorias
- Síndrome de Lambert-Eaton

VASCULITIS
- Vasculitis
- Vasculitis leucocitoclásica > 50 años
- Polimialgia reumática atípica

ESCLERODERMIA
- Esclerosis sistémica
- Fascitis eosinofílica

OTRAS
- Eritromelalgia, similar a LES, Sjögren, SAF
- Policondritis recicidivante

LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido.

Vasculitis

Los síndromes vasculíticos pueden presentarse antes, de forma simultánea o después de la aparición de un cáncer, y puede haber una disociación clínica entre ambos procesos. Los tumores asociados a vasculitis, generalmente vasculitis leucocitoclástica y panarteritis nodosa, suelen ser fundamentalmente de origen linfoproliferativo. La recomendación para la búsqueda de tumor oculto se establece para pacientes con vasculitis que se cronifican, en las que el tratamiento es ineficaz o la enfermedad se vuelve incontrolable. Pacientes de mayor edad y con vasculitis de Schönlein-Henoch y poliartritis presentan un mayor riesgo de asociación con tumores sólidos, por lo que se recomienda una valoración exhaustiva de estos.

En la arteritis de células gigantes se ha descrito la presencia de cáncer asociado en el primer año de diagnóstico en el 7,4% de pacientes, comparado con la población control, aunque este hallazgo no se ha confirmado en otros trabajos. En relación con la polimialgia reumática, solo los pacientes con presentación atípica con afectación asimétrica y de articulaciones no habituales, con VSG < 40 o > 100 mm/h o con nula respuesta al tratamiento esteroideo han mostrado un mayor riesgo de presentación a neoplasia y se beneficiarían de la búsqueda de un tumor asociado.

Anticuerpos antifosfolípidos

Hay una mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con tumores sólidos o hematológicos cuando se comparan con la población general y, de forma similar, un incremento de clínica tromboembólica en pacientes con tumores y anticuerpos antifosfolípidos comparados con aquellos sin los anticuerpos. Las manifestaciones clínicas son similares a las del síndrome antifosfolípido primario y se recomienda anticoagulación profiláctica en este tipo de pacientes.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y RIESGO DE CÁNCER

Resulta difícil conocer el riesgo de cáncer asociado al uso de uno o varios fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) o de inmunosupresores en el tratamiento de las ERAS, sin tener en cuenta la carga de la actividad en el desarrollo de este y que esta actividad justifica la utilización de estas terapias para lograr el control de la enfermedad. La utilización combinada o secuencial de estos FAME o inmunosupresores supone una barrera más para conocer el riesgo de cáncer asociado a fármaco de manera individual.

Esteroides y antiinflamatorios no esteroideos

No parece haber un incremento del riesgo de cáncer en pacientes con ERAS en tratamiento con AINE o esteroides. No obstante, los pacientes con AR con una duración de tratamiento esteroideo mayor de 2 años presentan un riesgo bajo de desarrollo de linfoma. Este riesgo no parece verse afectado por la duración de la enfermedad antes del inicio del tratamiento esteroideo.

Fármacos no biológicos

No se ha encontrado asociación con un mayor riesgo de cáncer en pacientes con sulfasalazina, hidroxicloroquina, sales de oro o D-penicilamina y hay pocos datos sobre este incremento y el uso de leflunomida.

Los pacientes en tratamiento con ciclofosfamida presentan un incremento del riesgo de presentar linfoma, leucemia y cáncer de vejiga, este último en relación con algunos de sus metabolitos como la acroleína. De igual forma, el uso de azatioprina está asociado al desarrollo de trastornos linfoproliferativos.

La tasa global de riesgo de cáncer en pacientes con ERAS en tratamiento con metotrexato no parece estar aumentada, a pesar de la existencia de estudios que parecen sugerir un aumento en la incidencia de procesos linfoproliferativos. No obstante, este hecho podría estar enmascarado por la existencia de enfermedad con alta actividad. La mayor parte de los linfomas asociados a metotrexato son de células B con afectación extranodal y se ha descrito su remisión espontánea tras la retirada del fármaco.

Fármacos biológicos

Los anti-TNF son fármacos que poseen un amplio abanico de indicaciones y se han convertido en el pilar de tratamiento de pacientes con ERAS que no responden a tratamiento no biológico. Un análisis conjunto de datos de diferentes ensayos clínicos realizados con infliximab, adalimumab y etanercept pone de manifiesto una *odds ratio* de 1,21 para el desarrollo de cáncer, excluidos los cánceres de piel no melanoma, cuando se utilizan a las dosis recomendadas y de 3,04 con dosis altas de estos. En relación a certolizumab y golimumab no se ha encontrado un aumento del riesgo de cáncer asociado a su utilización.

Los datos referentes al desarrollo de linfomas son discordantes. Aunque inicialmente algunos estudios mostraron un mayor riesgo de desarrollo de linfomas, este dependía fundamentalmente de linfomas desarrollados en pacientes con AR que recibieron el tratamiento con anti-TNF entre 1998-2001 y, fundamentalmente, en los primeros 12 meses tras el inicio de este. No obstante, los resultados procedentes de metaanálisis y de estudios de cohortes observacionales realizados posteriormente en población con AR y exposición mantenida a anti-TNF, no han mostrado incremento del riesgo de linfoma ni de cáncer, a excepción del cáncer de piel no melanoma y, probablemente, del melanoma. En general se acepta que es la actividad de la misma enfermedad reumatoide, y no el uso de los anti-TNF, la que se asocia a una posibilidad de incremento del riesgo de padecer linfoma.

No se ha encontrado un aumento del riesgo de cáncer con la utilización de abatacept o tocilizumab y, de igual forma, rituximab parece ser un fármaco que no aumenta ese riesgo, aun con el uso de varios ciclos de tratamiento. Este fármaco es seguro incluso en pacientes con AR que tienen una historia previa de cáncer.

MANIFESTACIONES REUMÁTICAS ASOCIADAS AL USO DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS (tabla 58.2)

Quimioterapia

La administración de quimioterapia, fundamentalmente 5-fluoruracilo, metotrexato, tamoxifeno, cisplatino y ciclofosfamida, se ha asociado a una artropatía migratoria no inflamatoria, y en general autolimitada, de menos de 1 año de duración. Afecta a manos, tobillos y rodillas, con rigidez matinal y se presenta semanas o meses después de terminar la quimioterapia. Su tratamiento se basa en la utilización de AINE y deben excluirse la recurrencia del cáncer o la asociación de otras entidades inflamatorias. No se conoce bien su mecanismo de producción, pero podría estar en relación con la inducción de la menopausia o con la reconstitución del sistema inmune tras el tratamiento.

La utilización de bleomicina, vincristina, vinblastina y cisplatino se ha asociado a fenómeno de Raynaud y la bleomicina se ha relacionado con el desarrollo de cuadros esclerodermiformes.

Inhibidores de la aromatasa y antiandrógenos

Aproximadamente, un 47% de las pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa presentan dolor articular en manos, carpos y rodillas, con rigidez matinal a los 2-3 meses de iniciar este, en algunas ocasiones muy incapacitante y también con osteoartrosis en manos. Aunque la etiología del cuadro se desconoce, es probable que esté relacionado con la privación estrogénica.

Se recomienda el uso de analgésicos, AINE y de medidas conservadoras para su tratamiento.

Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrazol, letrozol y exemestane) pueden producir una reducción en la densidad mineral ósea (DMO) y un incremento del riesgo de fracturas comparadas con el uso de tamoxifeno. Se recomienda la realización de densitometría anual e inicio de tratamiento para la osteoporosis si la DMO es menor de –2,5.

Igualmente los fármacos antiandrógenos utilizados en el cáncer de próstata pueden inducir osteoporosis.

Otros tratamientos

Se ha descrito la aparición de manifestaciones osteomusculares entre el 0,5-5% de pacientes tratados con la administración intravesical de bacilos atenuados de Calmette-Guerin (BCG) para el cáncer superficial de vejiga. Suele tratarse de una oligoartritis que afecta a rodillas y tobillos, que se presenta a las 2-4 semanas del tratamiento y puede asociarse a otras manifestaciones asociadas a artritis reactiva como sintomatología genitourinaria, sacroileitis, dactilitis o afectación ocular. Los síntomas suelen desaparecer al suspender el tratamiento. Igualmente se ha descrito la asociación de tuberculosis axial con la utilización de BCG.

El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos de forma conjunta con quimioterapia se ha relacionado con la aparición de una artritis aguda simétrica, que aparece horas o días después de su administración, y en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea pueden desarrollar enfermedad injerto contra huésped que simula un cuadro esclerodermiforme.

Por último, la utilización de interferón α y γ se ha asociado con el desarrollo de cuadros autoinmunes semejantes al lupus, que suelen mejorar, tanto biológica como clínicamente, y remitir al cesar el tratamiento.

TABLA 58.2

Síndromes reumáticos asociados a quimioterapia

Manifestaciones reumáticas	Quimioterapia
Raynaud	■ Bleomicina, vinblastina ■ Vincristina, cisplatino
Engrosamiento cutáneo	■ Bleomicina, EICH
Artromialgias posquimioterapia	■ Il-2, inhibidores de aromatasa ■ Cisplatino, 5-fluoruracilo, ciclofosfamida, metotrexato, tamoxifeno
Síndromes semejante a LES o AR	■ Interferón
Polimiositis	■ EICH
Osteoporosis	■ Inhibidores de aromatasa
Artritis reactiva	■ BCG

AR: artritis reumatoide; BCG: bacilo de Calmette-Guerin; EICH: enfermedad injerto contra huésped; LES: lupus eritematoso sistémico.

MANEJO DEL PACIENTE CON CÁNCER QUE DESARROLLA ENFERMEDAD

Hay escasa evidencia sobre cómo actuar ante un paciente con cáncer que desarrolla una enfermedad autoinmune. Es imprescindible realizar una anamnesis detallada referente a la existencia de enfermedad neoplásica previa si se van a utilizar inmunosupresores. En el contexto de una enfermedad tumoral presente activa puede ocurrir que las manifestaciones reumáticas autoinmunes sean paraneoplásicas o debidas al tratamiento utilizado para la enfermedad tumoral, por lo

que la clínica podría desaparecer con el tratamiento del tumor o una vez finalizado el uso de fármacos antineoplásicos utilizados.

En caso de que la condición tumoral y las manifestaciones reumáticas sean independientes, y necesitemos utilizar tratamiento inmunosupresor o FAME, se recomienda una consulta a los oncólogos.

Si la enfermedad tumoral no está activa hay que tener en cuenta su tiempo de remisión. En cáncer con un riesgo bajo o intermedio de recaída se considera un tiempo de 2 años como un límite seguro para considerar el uso de las diferentes opciones de tratamiento, siempre en coordinación con la unidad de oncología y considerando el riesgo de recaída según el tipo de cáncer, el tiempo de remisión y el potencial oncogénico del tratamiento a utilizar. En caso de tumores con alto riesgo de recidiva se debe valorar la opinión del oncólogo, utilizar los inmunosupresores de forma muy estricta y realizar tratamiento sintomático en espera de la introducción de estos.

Teniendo en cuenta la posibilidad de desarrollo de cáncer, fundamentalmente de procesos linfoproliferativos, en este grupo de enfermedades es recomendable como objetivo de tratamiento un control óptimo de la actividad de esta, junto a un adecuado uso de los fármacos y la realización de cribado habitual de cáncer en función de la edad, el sexo, la carga familiar y otros factores de riesgo, como tabaquismo, para conseguir una reducción de este riesgo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Alias A, Rodríguez E, Bateman HE, Sterrett A, Valeriano-Marcet J. Rheumatology and oncology. An updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastic therapy. Bulletin of the NYH Hospital for Joints Diseases 2012; 70: 109-14.

Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 129-34.

Elandt K, Alehata D. Treating patients with a malignancy. Arthritis Res Ther 2011; 13: 223.

Miller ML. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis. May 1, 2013. Uptodate. Waltham, Massachussetts. Disponible en: http://www.uptodate.com

Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoinmune rheumatic diseases- A mini-review. Gerontology 2011; 57: 3-10.

Turesson C, Matteson E. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. Rheumatology 2013: 52: 5-14.

Página deliberadamente en blanco

Sección 13

MANEJO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS EN SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

EDITOR – EDUARDO ÚCAR ANGULO

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

59 EMBARAZO Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

P. VELA CASASEMPERE

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) afectan fundamentalmente a mujeres en edad fértil. El embarazo puede resultar extremadamente complicado con consecuencias graves (incluso de muerte), tanto para la madre como para el futuro hijo, en las mujeres que las padecen. Conocer los principales factores de riesgo, el tipo de complicaciones que se pueden esperar y la adecuada forma de prevenirlas o, en la situación menos favorable, tratarlas, ha de formar parte del núcleo de conocimientos y habilidades de todo reumatólogo.

EPIDEMIOLOGÍA

El lupus eritematoso sistémico (LES) constituye la principal entidad con riesgos potenciales durante el embarazo. Si bien en los últimos años ha mejorado de forma notable el desenlace del embarazo en las mujeres con LES, el riesgo de complicaciones es de 3 a 7 veces superior al de un embarazo normal: hay un aumento en la tasa de brotes de actividad lúpica en embarazo y posparto (10-75% según las series), el riesgo de preeclampsia, el crecimiento intrauterino retardado (CIR) y la prematuridad es de 2 a 3 veces superior y, globalmente, presentan el doble de pérdidas fetales y 20 veces más mortalidad materna.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), de forma aislada o formando parte de otra entidad, constituye un importante factor de riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo: se asocian pérdidas fetales recurrentes, CIR, muerte fetal intraútero, desarrollo de preeclampsia y eclampsia, y trombosis materna.

Asociados al LES, o formando parte de otras ERAS, fundamentalmente el síndrome de Sjögren primario, pueden encontrarse anticuerpos anti-Ro/SSA. El paso de estos anticuerpos a través de la placenta al feto en desarrollo puede dar lugar a la aparición de lupus neonatal,

cuya complicación más grave es el bloqueo cardíaco congénito fetal (BCCF) asociado a cardiomiopatía en el 10% de los casos. Otros anticuerpos (anti-La/SSB, anti-RNP) se han descrito asociados al desarrollo de lupus neonatal, pero con menor frecuencia. La prevalencia de BCCF en hijos de mujeres anti-Ro/SSA-positivas es del 1-2%, la de exantema asociado a lupus neonatal del 10-20% y las anomalías analíticas asintomáticas alcanzan el 27% de los casos. Tanto el antecedente de BCCF como el de exantema lúpico incrementan notablemente el riesgo de BCCF en los próximos embarazos (17-18%).

En otras ERAS menos frecuentes, como las conectivopatías indiferenciadas, la enfermedad mixta del tejido conectivo, las miopatías inflamatorias, las vasculitis sistémicas o la enfermedad de Behçet, también el embarazo se va a presentar. Las normas generales recomendadas para las ERAS más habituales son igualmente aplicables en estos casos, si bien habrá algunos aspectos específicos en cada una de ellas a tener en cuenta.

DIAGNÓSTICO DE LAS COMPLICACIONES MÁS HABITUALES

Las complicaciones durante el embarazo pueden afectar a la salud materna, a la salud fetal o a la de ambos. Los brotes de actividad en las mujeres con LES son frecuentes, la mayoría de carácter leve (70-85%) y, lo que es muy importante, su aparición se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad los 6-12 meses previos a la gestación. Suelen manifestarse por síntomas constitucionales, enfermedad renal, afectación cutánea o articular.

Diferenciar entre los cambios propios del embarazo y un brote de actividad lúpica no es siempre fácil: un embarazo no complicado puede cursar con eritema palmar o facial, descenso leve en la cifra de plaquetas, presencia de anemia moderada o descenso de la fracción C4 del complemento con normalidad del C3. A partir del segundo trimestre, el aumento del filtrado glomerular puede producir incrementos en la proteinuria, sin significar que haya enfermedad renal activa. Se han desarrollado algunas herramientas específicas, como la escala LAI-P *(Lupus Activity Index In Pregnancy)*, o la escala M-PGA *(Modified-Physician Global Assessment)*, que han demostrado una alta sensibilidad al cambio en la actividad lúpica durante el embarazo y puerperio.

Un reto aún mayor será diferenciar entre un brote de actividad lúpica y el desarrollo de preeclampsia. Ciertos datos clínicos y analíticos son de utilidad (tabla 59.1). La preeclampsia se acompaña con frecuencia de hiperuricemia y descenso de la calciuria. Un brote de actividad lúpica suele cursar con hipocomplementemia, elevación del título de anticuerpos anti-ADN y otras manifestaciones de actividad lúpica como artritis, fiebre o exantema. La presencia de un sedimento urinario activo (hematuria, leucocituria, cilindros celulares) acompañado de proteinuria apoya el diagnóstico de nefritis lúpica; en la preeclampsia solo existirá proteinuria. Sin embargo, podemos encontrar, tanto en la preeclampsia como en el brote de actividad lúpica, trombocitopenia, hemólisis o aumento de transaminasas.

Las complicaciones asociadas a la presencia de AAF se tratan de forma extensa en otro apartado de este manual.

TABLA 59.1

Diagnóstico diferencial entre brote de actividad lúpica y preeclampsia

A favor de preeclampsia	A favor de brote lúpico
■ Hiperuricemia ■ Descenso de calciuria	■ Fiebre, artritis, exantema
■ Normo o hipercomplementemia	■ Hipocomplementemia o descenso del 25% respecto a nivel basal ■ Elevación de anti-ADN
■ Proteinuria aislada	■ Proteinuria acompañada de hematuria, leucocituria y/o cilindros celulares

ESQUEMA DE SEGUIMIENTO Y MONITORIZACIÓN

Evaluación basal

Es prioritario realizar una evaluación de la mujer previa al embarazo, para poder informar de los riesgos individuales y programar una correcta monitorización personalizada. Los principales factores de riesgo de complicaciones durante el embarazo se detallan en la cuadro 59.1. En ocasiones, el riesgo es tan elevado que el embarazo está contraindicado, al menos hasta mejorar la situación.

La medicación con riesgo de teratogenicidad debe ser suspendida o sustituida por medicación segura. Para el visto bueno será necesario que la enfermedad lleve estable un mínimo de 6 meses con la nueva medicación instaurada.

Embarazo

Una vez se ha confirmado el embarazo, las revisiones deben realizarse con periodicidad mensual o, como máximo, cada 3 meses en caso de estabilidad y bajo riesgo. Es esencial evitar suspender de forma brusca y no justificada los fármacos que se consideraron necesarios para mantener la estabilidad de la enfermedad: antipalúdicos, azatioprina, corticoides, ácido acetilsalicílico, heparina, antihipertensivos. De hecho, la suspensión de los antipalúdicos al inicio del embarazo se ha asociado a un ries-

CUADRO 59.1

FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO EN LA MUJER CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

FACTORES DE RIESGO MODERADO[a]

- Enfermedad activa en los 6-12 meses previos al embarazo
- Antecedente de nefropatía lúpica
- Hipertensión arterial
- Antecedente de trombosis
- Presencia de anticuerpos antifosfolípido
- Tratamiento con dosis altas de esteroides
- Antecedente de morbilidad obstétrica
- Enfermedad cardíaca
- Hipertensión pulmonar
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Tratamiento inmunosupresor
- Presencia de anticuerpos anti-Ro/La
- Gestación múltiple

FACTORES DE MUY ALTO RIESGO[b]

- Hipertensión pulmonar arterial grave (presión arterial pulmonar media > 50 mmHg)
- Restricción pulmonar grave (CVF < 1 l)
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia renal (creatinina > 2,8 mg/dl)
- Enfermedad renal activa
- Historia de preeclampsia severa o de síndrome HELLP
- Ictus en los 6 meses previos
- Brote de actividad lúpica en los 6 meses previos

[a]Exigen vigilancia estrecha, pero no contraindican el embarazo. [b]Contraindican el embarazo, al menos hasta su resolución o mejoría. CVF: capacidad vital forzada; HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*.

go elevado de brote de actividad lúpica. El uso de ácido acetilsalicílico es recomendable siempre que exista riesgo de preeclamsia, incluso en ausencia de AAF.

Debe determinarse la presión arterial en cada visita, y las mujeres con hipertensión arterial (HTA) actual o previa, historia de nefritis o antecedente de preeclampsia además deben realizar controles en domicilio y aportarlos.

La analítica debe incluir estudio de sedimento urinario y proteinuria, para detectar precozmente tanto una preeclampsia como un brote de actividad lúpica renal. Además se ha de medir la hemoglobina, las plaquetas, la función renal y las transaminasas.

Los valores de anti-ADN y complemento son de ayuda: una elevación en los títulos de anti-ADN se asocia a enfermedad activa. La sensibilidad de los valores de complemento es baja, ya que el embarazo los eleva en condiciones normales. Un descenso de un 25% respecto al valor previo, aun en rango de normalidad, debe alertar al clínico respecto a la posibilidad de un brote de actividad.

En las mujeres con anticuerpos anti-Ro/SSA debe monitorizarse el desarrollo cardíaco fetal mediante ecografía cada 1-2 semanas a partir de la semana 16 de gestación, para poder detectar precozmente anomalías que requieran tratamiento preventivo.

Monitorizar el flujo de la arteria uterina entre las semanas 20 y 24 permite predecir el desarrollo de preeclampsia y de CIR.

Parto y posparto

Las mujeres que reciben corticoides se deben tratar con dexametasona profiláctica de manera previa al parto o cesárea para evitar desarrollar una crisis adrenal.

Es crucial mantener una correcta pauta antitrombótica en las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos, mucho más si han tenido episodios trombóticos previos. La heparina de bajo peso molecular se ha de mantener 6 semanas tras el desenlace, a dosis antiagregantes o anticoagulantes dependiendo de la situación individual de la paciente.

Lactancia

A priori, no hay contraindicación para la lactancia, salvo en el caso de estar recibiendo fármacos que atraviesen la barrera y lleguen en cantidad potencialmente peligrosa a la leche. Los antipalúdicos y corticoides a dosis bajas pueden usarse con tranquilidad. Aunque la ficha técnica de azatioprina desaconseja su uso en la lactancia, numerosos trabajos demuestran su inocuidad, y expertos en lactancia materna la consideran libre de riesgos (aconsejamos consultar la página web www.e-lactancia.org).

Información adicional

Es recomendable dejar por escrito la pauta de actuación para el momento en que se produzca el desenlace; con frecuencia, es el equipo de guardia quien tiene que atender a la paciente en ausencia de sus médicos habituales, tanto reumatólogos como obstetras. El informe debe recoger tanto las complicaciones posibles como las que no son esperables (p. ej., es deseable indicar la ausencia de anticuerpos anti-Ro, para que no se tema por un BCCF, o la normalidad de AAF, para que no se sospechen las complicaciones propias de estos).

MANEJO DEL PACIENTE REFRACTARIO O COMPLICADO

Antecedente de nefritis lúpica

Las mujeres con antecedente de nefritis lúpica tienen un riesgo incrementado de pérdidas fetales y de exacerbación de la enfermedad renal, especialmente en presencia de HTA, proteinuria o azoemia. Es aconsejable mantener una mínima dosis de esteroides, así como azatioprina, con objeto de prevenir estas complicaciones. El riesgo de

preeclampsia es 5 veces superior al de la mujer con LES sin nefritis, especialmente en las portadoras de AAF.

Preeclampsia

El mejor tratamiento para la preeclampsia es la finalización del embarazo. En situación de duda entre preeclampsia y brote de actividad lúpica, si el embarazo está próximo al término lo sensato es su finalización. Si tras 48 h no ceden las manifestaciones debe instaurarse tratamiento agresivo, como si de un brote de actividad lúpica se tratara. Cuando aún se está lejos del término del embarazo debe instaurarse tratamiento con dosis elevadas de esteroides y, si es factible, realizar biopsia renal para conocer la situación exacta.

Hipertensión arterial

Los fármacos habitualmente empleados para el control de la HTA en la población general (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II]) están contraindicados durante el embarazo. El manejo de la HTA se tendrá que basar en fármacos más clásicos, como la metildopa, la nifedipina y el labetalol.

Brote de actividad lúpica

La aparición de un brote grave de actividad lúpica puede complicar de forma muy importante el embarazo, comprometiendo tanto la vida del feto como la de la madre. En caso de actividad grave se pueden utilizar pulsos de metilprednisolona (250-500 mg) con seguridad. La administración de inmunoglobulina intravenosa puede ser de enorme ayuda, en especial en caso de enfermedad hematológica o renal. El uso de ciclofosfamida está formalmente contraindicado en el primer trimestre y solo se debe usar de forma excepcional durante el segundo o tercer trimestre en situaciones de grave peligro para la madre.

Trasplante renal

Las mujeres con lupus que han recibido un trasplante renal tienen similares desenlaces al resto de mujeres con transplante renal sin lupus.

Bloqueo cardíaco congénito fetal

En caso de detectar un BCCF de segundo o tercer grado se debe intentar revertir o evitar su progresión mediante tratamiento con dexametasona, 4 mg/día. Esto es especialmente útil en caso de cardiomiopatía asociada. El uso de hidroxicloroquina durante el embarazo ha mostrado ser eficaz en la prevención de esta complicación, por lo que es muy sensato administrarla en mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro y, en especial, si ya tuvieron un hijo con lupus neonatal.

Crisis renal en paciente con esclerosis sistémica

El desarrollo de una crisis renal durante el embarazo en pacientes con esclerosis sistémica es de extrema gravedad y conlleva una elevada mortalidad. El uso de IECA está contraindicado durante el embarazo por riesgo fetal. Las mujeres con enfermedad renal deben ser advertidas *a priori* de los riesgos. En el caso de desarrollarse una crisis renal, el manejo de la paciente en una unidad de pacientes críticos, con monitorización estrecha del feto, es esencial y, en estas pacientes, es frecuente la necesidad de diálisis.

CONCLUSIONES

El embarazo, una situación fisiológica en la mujer, puede conllevar importantes riesgos en las mujeres que padecen ERAS. Poder garantizar en la mayoría de casos un desenlace exitoso depende de seguir unos procedimientos sencillos pero esenciales:

- Facilitar la adecuada información a las mujeres que presentan dichas patologías, incluso antes de que manifiesten el deseo gestacional, permitirá elegir el mejor momento para la concepción, evitando los fármacos potencialmente teratógenos y asegurando la estabilidad de la enfermedad autoinmune.
- Monitorizar el curso del embarazo de forma coordinada entre reumatólogos y obstetras, contando con la colaboración de hematólogos o nefrólogos, cuando las condiciones de la paciente así lo requieran, constituye el segundo paso para el éxito.
- Finalmente, el seguimiento estrecho de la mujer durante los primeros meses tras el parto permitirá la detección precoz de brotes de actividad de la enfermedad, frecuentes en estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Brucato A, Cimaz R, Caporali R, Ramoni V, Buyon J. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. Clinic Rev Allerg Immunol 2011; 40: 27-41.

Clowse MEB. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24: 373-85.

Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Briani C, Zampieri S, Tarricone E, et al. Pregnancy in rare autoimmune rheumatic diseases: UCTD, MCTD, myositis, systemic vasculitis and Beçhet disease. Lupus 2004; 13; 690-5.

Ostensen M, Clowse M. Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2013, 25: 591-6.

Perricone C, De Carolis C, Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: A common problem. Best Practice Res Clin Rheumat 2012; 26: 47-60.

Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. Lupus 2008; 17: 416-20.

60

ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS EN EL ANCIANO: PECULIARIDADES CLÍNICAS Y DEL TRATAMIENTO

J.I. VILLA BLANCO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) no son exclusivas de ningún grupo de edad. Debido a la mayor esperanza de vida y a un mejor conocimiento de las enfermedades, no es infrecuente el diagnostico de ERAS en pacientes por encima de la quinta y sexta décadas de vida. Los estudios de poblaciones han intentado determinar si la edad de inicio de estas se asocia a un patrón clínico particular o a unas alteraciones analíticas y serológicas diferentes a las que ocurren en pacientes con edad de inicio más temprana.

En ninguna patología se ha podido establecer una definición estricta del término “inicio en el anciano” o “comienzo tardío”, lo cual ha dificultado la obtención de conclusiones debido a la heterogeneidad de los diversos estudios clínicos a la hora de definir el punto de corte de la edad de inicio y si este punto de corte se refiere al inicio de la primera manifestación clínica o al momento en el cual se cumplieron los criterios diagnósticos. En la mayor parte de los estudios, los puntos de corte más utilizados para definir inicio tardío son 50, 65 y 75 años. Pese a esta diversidad, los resultados obtenidos no difieren significativamente.

Fisiopatológicamente, el envejecimiento se asocia a continuos cambios morfológicos y funcionales en el sistema inmune que condicionan una menor capacidad de respuesta frente a patógenos externos, una mayor producción de autoanticuerpos (principalmente anticuerpos antinucleares [ANA] y factor reumatoide [FR]) y un incremento de entre un 200 y un 400% en los valores de citocinas séricas y reactantes de fase aguda. Estas alteraciones pueden contribuir al desarrollo de ERAS con un curso clínico atípico en el paciente añoso.

El objetivo de este Capítulo es la descripción de las peculiaridades que las ERAS más comunes tienen en el anciano y sus repercusiones en el manejo.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de lupus de inicio tardío es baja, siendo responsable de un 12 a un 18% de todos los casos diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES). La prevalencia de este es de aproximadamente 10 pacientes/100.000 habitantes. El predominio femenino de 9:1 que se observa en población joven se reduce a 4-6:1 en grupos de inicio tardío, probablemente debido a la aparición de la menopausia y la consiguiente disminución en la producción de estrógenos. Estudios multiétnicos han mostrado una mayor frecuencia de lupus de inicio tardío en personas de raza caucásica. En pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF), cerca de un 15% de los casos se desarrolla en personas mayores de 50 años y está, al igual que en el LES, reducido el predominio femenino a un ratio aproximado de 3:1, principalmente por la influencia hormonal.

El síndrome de Sjögren primario (SSp) afecta al 0,3-5% de la población, y es la segunda ERAS más frecuente después de la artritis reumatoide (AR). Predomina en mujeres (ratio 9:1) entre la cuarta y quinta décadas de vida, y el inicio en personas mayores de 65-70 años no es excepcional. Este inicio senil representa cerca del 15% de todos los casos de SSp.

La incidencia de la esclerosis sistémica (ES) en personas mayores de 65 años ronda los 50 casos por millón y año, lo que viene a significar entre un 8 y un 10% de todos los casos diagnosticados. Se define la edad de inicio como la de la aparición del primer síntoma diferente al fenómeno de Raynaud.

Aproximadamente un 20% de los casos de dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM) se presentan en pacientes mayores de 65 años, y la miopatía por cuerpos de inclusión es la miopatía inflamatoria más común en varones de más de 50 años.

PECULIARIDADES CLÍNICAS DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS EN EL ANCIANO

Las ERAS consideradas como frecuentes en el anciano son la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática, que junto a otras ERAS, se describen en los capítulos correspondientes.

Lupus eritematoso sistémico

Clínicamente suelen debutar de una forma insidiosa, con manifestaciones inespecíficas como artralgias, febrícula y síntomas constitucionales, que suelen ocasionar un retraso diagnóstico. Comparado con la población joven, el LES de inicio en el anciano se manifiesta más a menudo en forma de artritis, serositis y afectación pulmonar junto a una mayor prevalencia de síndrome de Sjögren, el cual afecta a cerca de un tercio de estos. Son raras las manifestaciones neuropsiquiátricas. La diferencia más significativa e importante entre los 2 grupos es la menor gravedad y frecuencia de nefropatía que se observa en pacientes ancianos. De forma global, la afectación orgánica es menor en el LES de inicio tardío, presentando estos pacientes un menor número de brotes junto a unos índices de actividad más bajos. Sin embargo, la mortalidad de estos está aumentada principalmente por comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, las infecciones y los efectos adversos farmacológicos.

Serológicamente, la frecuencia y el tipo de autoanticuerpos también difieren en el anciano con LES. En estos pacientes se ha observado una mayor prevalencia de FR y anticuerpos anti-Ro y anti-La, junto a una menor tasa de anticuerpos anti-RNP, anti-Sm e hipocomplementemia. Los datos sobre la frecuencia de anticuerpos anti-ADNn en este subtipo de población varían en función de los estudios, y no se evidencia una correlación directa entre su presencia y una mayor afectación orgánica.

En pacientes tanto con SAF primario como con SAF asociado al lupus de inicio tardío se ha descrito una mayor frecuencia de trombosis arteriales, principalmente accidentes cerebrovasculares, infartos y anginas de pecho. Igualmente se ha objetivado una menor prevalencia de *livedo reticularis* y una ausencia completa, como es de esperar para este grupo de edad, de manifestaciones obstétricas.

Síndrome de Sjögren

No se han encontrado diferencias clínicas significativas en el patrón clínico del SSp cuando se compara población adulta y anciana. El SSp de inicio senil presenta un ligero aumento de varias manifestaciones extraglandulares, principalmente la afectación hepática, la neuropatía periférica y la neumopatía intersticial.

El síndrome seco (SS) es frecuente en ancianos y es una causa común de morbilidad. Cerca de un 30% de los mayores de 65 años presenta xerostomía y, globalmente, cerca de un 5% asocian xeroftalmia. La causa principal es el uso de ciertos fármacos y problemas emocionales. No se ha correlacionado su aparición con la presencia de autoanticuerpos específicos. Por tanto, el SS en ancianos no significa, necesariamente, la asociación con un proceso autoinmune de base, por lo que no es obligatoria la realización rutinaria de análisis inmunológicos a todos los ancianos con SS, excepto si asocian otras manifestaciones probatorias de la enfermedad.

En la anamnesis de pacientes con sospecha de SSp se debe preguntar por la toma de fármacos xerogénicos, tratamientos con radioterapia y quimioterapia y presencia de respiración bucal o diabetes mellitus.

Serológicamente se ha descrito una positividad de ANA en el 64% de los casos, FR en el 38%, anti-Ro y anti-La en el 17%, crioglobulinemia en el 14% e hipocomplementemia en el 4% de los pacientes con SSp mayores de 70 años. Estas cifras son similares a las que se observan en población más joven, aunque la prevalencia de los anticuerpos anti-Ro y anti-La tiende a estar disminuida en este grupo poblacional, lo que da a entender una cierta senescencia del sistema inmune. La tasa de positividad de la biopsia glandular es similar a la de la población más joven.

Esclerosis sistémica

La ES en ancianos se suele diagnosticar precozmente por el aumento de consultas médicas de la población senil. Clínicamente son más frecuentes las formas limitadas (75% del total) que las difusas. En pacientes de inicio senil se describe un fenómeno de Raynaud menos intenso, con la consiguiente menor formación de úlceras digitales. Por el contrario, aumenta la prevalencia de hipertensión pulmonar, disfunción diastólica y bloqueos cardíacos, que en parte se deben a la comorbilidad de este grupo de edad, así como la afectación renal y la debilidad muscular. La evolución clínica de la afectación cutánea e intersticial pulmonar no difiere de las formas jóvenes. Comparado con pacientes de menor edad, en ancianos aumenta la frecuencia de anticuerpos anticentrómero y disminuye la prevalencia de anti-Scl70.

Miopatías inflamatorias

Clínicamente, tanto la afectación esofágica como la pulmonar están aumentadas en pacientes con DM y PM, y llegan a padecerla cerca de un tercio de estos. Analíticamente presentan unos valores más bajos de creatincinasa y más elevados de reactantes de fase aguda. Se describe una mayor mortalidad secundaria a neumonías bacterianas (debidas a la clínica esofágica y pulmonar) y neoplasias, principalmente en pacientes diagnosticados de DM. Es recomendable la realización rutinaria de manometrías esofágicas, pruebas de función respiratoria y cribado de los tumores más comúnmente asociados a estas miopatías: adenocarcinomas colorrectales, neoplasias de ovario, pulmón, páncreas, vejiga y linfomas no hodgkingnianos.

En varones con sospecha de PM que no han respondido al tratamiento y presentan una afectación selectiva del cuádriceps femoral y flexores de los dedos se debe considerar el diagnostico de una miopatía por cuerpos de inclusión.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido al inicio lento, insidioso y atípico de las manifestaciones clínicas de las ERAS en pacientes ancianos, habitualmente se produce un retraso diagnóstico y un solapamiento entre varias entidades clínicas.

El SSp plantea, en el anciano, el diagnóstico diferencial con un amplio grupo de entidades que también se manifiestan en forma de SS o poliartritis. El LES de inicio tardío, a menudo se relaciona clínica e inmunológicamente con el SSp. La presencia de eritema malar, lupus discoide, serositis, anticuerpos anti-ADN o Sm y glomerulonefritis orientan el diagnóstico hacia un LES. Una artritis erosiva, hipergammaglobulinemia y presencia de anticuerpos anti-PPC en ancianos con SS es probatoria de AR. La presencia de anticuerpos anticentrómero junto a un fenómeno de Raynaud en pacientes con SS orienta hacia un posible solapamiento con la ES, siendo excepcional la presencia de anti-Scl 70. Unos anticuerpos anti-RNP positivos, como única especificidad, permiten un diagnóstico diferencial con una enfermedad mixta del tejido conectivo. Otras entidades menos comunes como la sarcoidosis, el SAF y la crioglobulinemia se deben incluir igualmente en el diagnóstico diferencial.

El LES, junto a la sífilis, la tuberculosis o el linfoma, se considera como gran simulador. Su baja prevalencia en ancianos, junto a manifestaciones poco específicas, genera con frecuencia diagnósticos erróneos, principalmente con la polimialgia reumática, la AR, la artrosis, las infecciones y las neoplasias.

El diagnóstico diferencial con otras ERAS puede ser muy difícil en fases iniciales por compartir síntomas y signos inespecíficos. Alrededor de un tercio de pacientes con LES puede presentar un síndrome de superposición con otras ERAS, en particular SS, AR, SAF o ES. La presencia de erosiones, FR, anti-PCC y ANA negativos orienta hacia una AR. El fenómeno de Raynaud, la isquemia digital y, en menor medida, las manifestaciones esofágicas pueden estar presentes en la ES y en el LES. El 90% de los pacientes con ES tienen ANA, principalmente anticentrómero, estando ausentes otros autoanticuerpos específicos del LES. Entre un 10-20% de pacientes con LES presenta un SAF secundario. La negatividad de los ANA y la ausencia de artritis permiten descartar un LES en pacientes con SAF. Las lesiones cutáneas típicas de la DM/PM junto a una elevación de las enzimas musculares y, en ocasiones, la presencia de anticuerpos anti-Jo1 permiten un sencillo diagnóstico diferencial con las miopatías inflamatorias.

El consumo de fármacos como procainamida, isoniacida, metil-dopa, carbamacepina, hidralazina, salazopirina, agentes anti-TNF-α y otros puede inducir un LES

farmacológico. El patrón clínico no difiere del habitual en el anciano, pero destaca la ausencia de anticuerpos anti-ADN e hipocomplementemia.

Cerca de un 12% de pacientes con ES presenta un cuadro clínico similar a la DM. Otras entidades con las que se debe realizar diagnóstico diferencial son el síndrome carcinoide, la porfiria cutánea tarda, la amiloidosis y, más comúnmente, con la fascitis eosinofílica donde destaca la eosinofília periférica y la ausencia de afectación visceral y fenómeno de Raynaud.

En la DM y en la miositis por cuerpos de inclusión, el diagnóstico histológico es inequívoco, pero en los casos de PM se trata siempre de un diagnóstico de exclusión. El diagnóstico diferencial, especialmente de la PM, debe realizarse con las miopatías endocrinas (disfunción tiroidea), tóxicas (cocaína, alcohol y fármacos como los esteroides, antipalúdicos y estatinas), metabólicas (mitocondriales) e infecciosas (triquinosis y toxoplasmosis).

TRATAMIENTO

Los pacientes ancianos tienen habitualmente un mayor número de comorbilidades que generan un consumo elevado de fármacos que se asocia a una menor adherencia terapéutica, aumento de interacciones medicamentosas y errores en la posología. Todo esto, junto a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a la edad, ocasiona un aumento en los efectos secundarios de los pacientes con ERAS.

Los efectos adversos más frecuentes al inicio del tratamiento con esteroides son la hipertensión arterial, la hipokalemia, la hiperglucemia, la dislipemia, las alteraciones del sistema nervioso central y la tendencia a la retención de fluidos. A largo plazo destaca el riesgo de osteoporosis con fracturas asociadas, necrosis avasculares, glaucoma, cataratas, aterosclerosis acelerada y aumento en el riesgo de contraer infecciones. Para intentar prevenir dichas complicaciones se recomienda intentar reducir la dosis de esteroides hasta alcanzar la mínima dosis eficaz, suplementar con calcio y vitamina D y añadir gastroprotección.

La utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el anciano provoca, con frecuencia, un deterioro de la función renal, especialmente en aquellos con tratamiento diurético concomitante. Se debe reducir la dosis de nabumetona, naproxeno, sulindaco, ketorolaco y ketoprofeno. La toxicidad neurológica y gastrointestinal también está aumentada y los inhibidores de la COX-2 son una opción para los pacientes sin un riesgo cardiovascular aumentado.

La hidroxicloroquina se tolera bien en el anciano, la dosis diaria no debe exceder los 6,5 mg/kg. Se recomienda reducir su dosis a la mitad en pacientes con insuficiencia renal. La toxicidad retiniana tardía es rara en todos los grupos de edad, pero debido a la alta incidencia de enfermedad ocular en ancianos se recomienda una revisión rutinaria cada 12-18 meses.

La eficacia y la bioequivalencia del metotrexato son similares en jóvenes y ancianos. Sin embargo es necesario su ajuste en insuficiencia renal y una monitorización estricta en pacientes tratados con salicilatos, AINE o ciclosporina debido a que pueden disminuir el aclaramiento del metotrexato o desplazarlo de su unión a la albúmina. En población senil aumenta la toxicidad hematológica y neurológica.

En mayores de 60 años con deterioro de la función renal (valores de creatinina > 2 mg/dl) se debe reducir la dosis de ciclofosfamida entre un 25 y un 50%, los efectos adversos son similares a los que aparecen en la población joven.

No hay estudios específicos con el resto de inmunosupresores en población anciana con ERAS, por lo que se recomienda seguir las mismas pautas y consideraciones que se hacen en la población más joven.

La terapia biológica, tanto con agentes anti-TNF como con rituximab, se puede administrar en ancianos con la misma eficacia y tolerabilidad que en la población joven. De todas formas, debido a la mayor incidencia de infecciones y patología cardiopulmonar crónica en ancianos, se debe tener cautela con su utilización.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Díaz de Terán T, Miranda-Filloy JA, Dierssen T, Blanco R, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in NW Spain: differences with early onset SLE and literature review. Lupus 2012; 21: 1135-48.

Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD; LUMINA Study Group. SLE in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical features, course and outcome in patients with late onset disease. Arthritis Rheum 2006; 54: 1580-7.

Formiga Pérez F, García Carrasco M, López Soto A, Vidaller Palacín A, Puyol Farriols R. Síndrome de Sjögren en la edad geriátrica. En: Ramos-Casals M, García Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, et al, eds. Síndrome de Sjögren. Barcelona, Masson, 2002; 327-33.

Hügle T, Schuetz P, Daikeler T, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Walker UA, et al. Late-onset systemic sclerosis – a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. Rheumatology 2011; 50: 161-5.

Ramos Casals M, Brito Zerón P. Enfermedades autoinmunes y geriatría. En: Ramos Casals M, García Carrasco M, Rosas Gómez de Salazar J, Calvo Alén J, Font Franco J, editores. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona, Masson, 2005; 700-8.

Rovenský J, Tuchynová A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. Autoimmun Rev 2008; 7: 235-9.

61

ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

L. CARREÑO PÉREZ ■ L. VALOR

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad inducida por fármacos (AIF) se describía, hasta hace unos años, como una situación reversible que ocurre tras la exposición a determinados fármacos. Una característica importante de este tipo de autoinmunidad, sugerida por primera vez en 1945 con la comunicación de un posible similar al lupus inducido por sulfadiazina, es la asociación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas. En general, los síntomas son leves o moderados y suelen remitir con la disminución de los títulos de anticuerpos tras su suspensión. En los casos graves o refractarios a la retirada del fármaco, el tratamiento de elección es con corticosteroides sistémicos. Sin embargo, algunos casos clínicos y series de pacientes reportados en la bibliografía describen, en una minoría de casos, manifestaciones clínicas como vasculitis, glomerulonefritis o fallo pulmonar agudo, que pueden llegar a ser graves y resaltan la necesidad de disponer de pruebas diagnósticas específicas para evitar intervenciones empíricas.

En general, las reacciones adversas causadas por fármacos pueden ser de origen inmune o no; las reacciones debidas a una disregulación de la respuesta inmune pueden, a su vez, estar mediadas o no por inmunoglobulina E (IgE), y las mediadas por IgE son reacciones alérgicas de hipersensibilidad y su mecanismo fisiopatológico ya ha sido definido y documentado. Sin embargo, en el marco de la AIF, la vía fisiopatológica no se ha caracterizado completamente y es necesario diferenciar entre la posibilidad de detectar autoanticuerpos y la presencia de un síndrome clínico. La incidencia de autoanticuerpos es mucho mayor que la de enfermedad clínica, aunque en ciertos casos podemos encontrar la situación contraria, es decir, un síndrome clínico asociado a la administración de un fármaco sin la presencia de autoanticuerpos. Un gran número de agentes terapéuticos de origen químico y biológico son capaces de desencadenar episodios de índole autoinmune, como la producción de autoanticuerpos frente a tejidos propios del paciente. Considerando los factores que intervienen en una reacción autoinmune, la asociación entre la in-

munidad innata y adaptativa, la participación de subpoblaciones linfocitarias T y B (inmunidad celular), citocinas y quimiocinas (inmunidad humoral), podemos decir que se trata de una compleja red de elementos que interaccionan entre sí. Por otro lado, también se han implicado agentes exógenos a través del mimetismo molecular causado por anticuerpos dirigidos contra ciertos agentes infecciosos, bacterias o virus, medioambientales y químicos, en la fisiopatología de enfermedades de claro origen autoinmune.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN AUTOINMUNIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS

El conjunto de la evidencia científica es heterogéneo y demuestra que, a pesar de ciertas similitudes, el origen y desarrollo de una entidad puramente mediada por autoanticuerpos como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la AIF, bien sea de tipo LES, vasculitis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis, tiroiditis autoinmune, anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune, pneumonitis o artritis reactivas, pueden tener rutas fisiopatológicas muy distintas. Ahora bien, las características de un fármaco que puede desencadenar la formación de autoanticuerpos y, por consiguiente autoinmunidad, no están bien definidas

Se han propuesto varias teorías, la mayoría de ellas relacionadas con la pérdida de la tolerancia inmune y con la reactividad cruzada. Los mecanismos de tolerancia y de reconocimiento de autoantígenos se llevan a cabo a nivel central y periférico o por reactividad cruzada y, como en otras formas de autoinmunidad, la disrupción de la tolerancia inmune causada por fármacos puede producirse a ambos niveles de los mecanismos de tolerancia.

Tolerancia central

Los linfocitos inmaduros en la médula ósea (linfocitos B), y en el timo (linfocitos T), que reconocen autoantígenos, sufren apoptosis o muerte celular programada. De acuerdo con la hipótesis del hapteno, como ha sido descrita por Adam y Hees en 1991, el fármaco *per se* o sus metabolitos reactivos se unen a proteínas transportadoras cambiando la configuración de estas y alterando el reconocimiento como elemento "propio" por parte del sistema inmune. Esto alteraría la tolerancia central de los linfocitos T hacia los tejidos autólogos, con la consecuente producción de linfocitos T autorreactivos. También existe la posibilidad de que el fármaco pueda alterar autoantígenos y convertirlos en antígenos *de novo* capaces de desencadenar una respuesta inmune.

Tolerancia periférica

Linfocitos maduros autorreactivos pueden inactivarse o pasar a una fase de anergia funcional en los tejidos linfoides secundarios. Un ejemplo de disrupción de la tolerancia periférica es la metilación del ADN, un proceso fisiológico que regula la expresión génica sin cambiar la secuencia del ADN; como proceso epigenético, la hipometilación activa la transcripción. Un defecto en la metilación del ADN, específicamente en linfocitos T, se ha descrito en AIF y podría producir una sobreexpresión del antígeno asociado a la función linfocitaria (LFA-1), con lo cual, los linfocitos T con ADN hipometilado se convierten en autorreactivos y provocan la formación de anticuerpos por supresión de la tolerancia inmune. Este es un mecanismo similar al descrito para la luz ultravioleta en relación con actividad clínica en el LES. Por otro lado, encontramos el mecanismo de la reactividad cruzada, que consiste en que los fármacos *per se* podrían convertirse en antígenos, lo que puede causar la generación de linfocitos T con reactividad cruzada y, además, se ha demostrado que las células T son capaces de activarse directamente por fármacos.

Entre los factores propios del paciente que predisponen al desarrollo de episodios AIF se han descrito la susceptibilidad genética, la edad, los defectos relacionados con el proceso de aclaramiento del fármaco, las alteraciones en la función renal y hepática y el uso concomitante de otros medicamentos.

La susceptibilidad genética puede ayudar a explicar por qué algunos pacientes experimentan autoinmunidad como una reacción desencadenada por fármacos, mientras que otros no lo hacen. Por ejemplo, las diferencias genéticas en el sistema del citocromo p450 de un individuo hacen que los fármacos se metabolicen de forma diferente, lo que resulta en la generación de metabolitos tóxicos que pueden inducir autoinmunidad. Otro aspecto que se ha descrito es la velocidad de acetilación, que está predeterminada genéticamente y los pacientes que tienen tasas de acetilación lenta presentan una mayor incidencia de AIF que aquellos con tasas más rápidas de acetilación.

Actualmente, no hay una determinación de laboratorio que permita establecer la relación directa entre un fármaco y autoinmunidad inducida. El desarrollo de estrategias efectivas para identificar *a priori* factores que podrían predisponer a episodios autoinmunes con ciertos fármacos ha sido, hasta el momento, insuficiente. Los datos publicados hasta la fecha están basados, fundamentalmente, en resultados de estudios realizados en modelos animales, *in vitro* o en series pequeñas de pacientes.

FÁRMACOS ASOCIADOS A AUTOINMUNIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS

Más de 90 fármacos han sido implicados en el desarrollo de autoinmunidad inducida (tabla 61.1) y de ellos, los que se describen de forma clásica como los más frecuentes son procainamida, hidralazina, clorpromacina, penicilamina, sulfametoxazol, isoniazida, metildopamina, minociclina, quinidina, tiazidas. Nuevos fármacos como los inhibidores de la aromatasa y los de origen biológico como interleucinas (IL-2), interferones (α, β, γ) y, más recientemente, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) también se han relacionado con síntomas osteomusculares y la producción de anticuerpos sugestivos de un trastorno autoinmune similar al LES.

El mecanismo por el que un anti-TNF-α puede inducir autoinmunidad no se ha caracterizado suficientemente; la hipótesis que se postula es que la unión del anti-TNF-α al TNF-α de la superficie celular induce una apoptosis acelerada, incompleta y defectuosa, que provoca la liberación de autoantígenos de tipo antinucleosoma y la formación de anticuerpos anti-ADN de doble hebra (ADNds).

Una segunda hipótesis que se ha manejado es que la supresión de la respuesta de linfocitos Th1 por parte de

TABLA 61.1

Autoinmunidad inducida por fármacos

Fármaco	Manifestaciones clínicas	Autoanticuerpos	Dosis dependencia
Procainamida*	Artritis, artralgias, fiebre, mialgias, derrame pleural	ANA Antihistona Anticomplejo-ADN	Sí
Minociclina	Exantema cutáneo, artralgias, artritis, ictericia, elevación de transaminasas	ANA Anti-ds-ADN p-ANCA	No
Hidralacina*	Fiebre, exantema cutáneo, artralgias, vasculitis, mialgias, pleuritis, derrame pleural, leucopenia	ANA Anti-ds-ADN ANCA	Sí
Sulfasalacina	Artropatía inflamatoria, vasculitis cutánea	Anti-H2A-H2B-ADN Anti-ds-ADN	No
Isoniazida	Artralgias, artritis, anemia, fiebre, prurito	Anti-H2A-H2B-ADN ANA	No
Estatinas	Mialgias, poliartralgias, poliartritis, leucopenia, fotosensibilidad, serositis, elevación de CK	ANA, anti-Jo Antihistona Anti-ds-ADN	No
Hidroxicloroquina	Poliartropatía	ANA Antihistona	No
Inhibidores de la aromatasa	Artralgias, artritis, síndrome del túnel del carpo, osteoporosis	ANA	No
Anti-TNF (infliximab/etanercept/ adalimumab)	Fiebre, exantema cutáneo, artralgias, vasculitis leucocitoclástica	ANA Anti-ds-ADN Anticardiolipina Antinucleosoma	No
Interferón α-2b	Enfermedad autoimmune del tiroides	Antitiroglobulina ANA Antimúsculo liso	No
IL-2	Poliartropatía, vasculitis	Factor reumatoide ANA, anticuerpos antitiroideos	No

*Procainamida e hidralacina están consideradas como fármacos de alto riesgo en autoinmunidad inducida por fármacos. ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

la terapia anti-TNF-α genera una respuesta exagerada tipo Th2 que conduce a una sobreproducción de autoanticuerpos. Una tercera hipótesis es que los pacientes tratados con este tipo de fármacos son susceptibles de tener más infecciones bacterianas y/o virales potenciadoras de la activación policlonal de linfocitos B y la producción de autoanticuerpos.

Un factor de confusión en el diagnóstico de la AIF es la naturaleza de la enfermedad autoinmune en sí. Muchos síndromes autoinmunes comparten características clínicas y serológicas, por lo que resulta difícil determinar si la presencia de autoanticuerpos es parte de la patología subyacente o si realmente son atribuibles a un fármaco. La artritis reumatoide (AR), por ejemplo, cursa con frecuencia con anticuerpos antinucleares (ANA), de modo que, a menos que se evalúe previamente el perfil inmunológico del paciente, la presencia de ANA difícilmente podrá atribuirse al fármaco. Dependiendo del paciente, un fármaco puede causar formas clínicas y serológicas de enfermedad diferentes.

Se ha sugerido que algunas reacciones tipo AIF son trastornos subclínicos en individuos con una predisposición genética a enfermedades autoinmunes y también es posible que esta solo se manifieste por causa de factores desencadenantes como un tratamiento farmacológico.

El diagnóstico de AIF en pacientes tratados con agentes anti-TNF-α puede ser complejo debido a que las reacciones cutáneas, con y sin evidencia de autoinmunidad, son frecuentes con estos agentes. Es particularmente importante entender la relación temporal entre la aparición de los síntomas y el inicio de la administración del fármaco, que puede ser de semanas a meses. Se ha comunicado que los agentes anti-TNF-α inducen una mayor prevalencia de anticuerpos ADNds, de hipocomplementemia y de enfermedad clínica, tanto cutánea como sistémica, particularmente con implicación renal, cuando se compara con la autoinmunidad inducida por otros fármacos. Ensayos clínicos controlados demuestran que los pacientes tratados con inhibidores del TNF-α, como infliximab, etancercept o adalimumab, desarrollan ANA y otros autoanticuerpos. Del mismo modo, la leflunomida, utilizada comúnmente en el tratamiento de la AR, se ha implicado en el desarrollo de lupus eritematoso cutáneo subagudo.

PERFIL SEROLÓGICO DE UN PACIENTE CON AUTOINMUNIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS

Por definición, los pacientes con AIF presentan ANA, en general con patrón homogéneo, como se ha descrito para procainamida, isoniazida, timolol, hidralazina y fenitoína, mientras que las tiazidas se han asociado con patrón ANA moteado. La hidralazina y la procainamida están especialmente asociadas con la inducción de varios autoanticuerpos, incluyendo ANA (> 95%), antihistonas tipo IgG anti-[H2A-H2B] anti-ADN (> 95%), anticardiolipina (5-15%) y factor reumatoide (20-30%). En contraste con el LES, en la AIF el anticuerpo anti-ADN se dirige frente a ADNds, los anti-Sm son raros y los valores del complemento se encuentran dentro del rango normal. Sin embargo, publicaciones más recientes sugieren que la AIF se puede asociar con anticuerpos frente a un amplio espectro de antígenos, incluyendo Ro, La, ADNds, Sm, membrana basal glomerular y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) citoplásmicos (C-ANCA y P-ANCA), todas estas especificidades que antes se consideraban estrictamente relacionadas con una enfermedad idiopática. Por lo tanto, una correlación directa entre AIF y presencia de ANA con patrón homogéneo ya no se puede asumir. La mayoría de los pacientes presenta reactantes de fase aguda elevados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No hay criterios definitivos para el diagnóstico de enfermedad autoinmune inducida por fármacos, pero sí hay consenso en considerar que la presencia aislada de anticuerpos en un paciente en ausencia de síntomas clínicos no es suficiente para el diagnóstico y no supone la suspensión del tratamiento. Aunque son numerosos los fármacos implicados en la formación de autoanticuerpos, solo una minoría de pacientes presentará síntomas de enfermedad autoinmune y su desarrollo parece ser independiente de la dosis.

En la enfermedad autoinmune inducida por fármacos hay una relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas, que no deben estar presentes antes del inicio del tratamiento y remiten o mejoran al suspenderlo. La recurrencia tras la reintroducción del fármaco confirmará la sospecha diagnóstica. Además, a la hora de establecer el diagnóstico, hay que tener en cuenta que algunas reacciones autoinmunes supuestamente inducidas por fármacos pueden ser la acentuación de manifestaciones subclínicas que existían previamente y no se habían detectado.

La enfermedad se expresa de diferentes maneras, desde la afectación aislada de un órgano hasta una enfermedad sistémica indistinguible de su forma idiopática. En general, las manifestaciones clínicas en diferentes pacientes secundarias a la administración de un determinado fármaco son similares, siendo las más frecuentes

fiebre, artralgias o artritis, mialgias, serositis y elevación de reactantes de fase aguda, pero no siempre sucede así y el mismo fármaco en un paciente puede producir una vasculitis y en otro una manifestación similar al lupus. La afección mucocutánea, el eritema malar, las úlceras orales o la fotosensibilidad, también son frecuentes.

La enfermedad inducida por procainamida o por hidralazina se caracteriza por fiebre, artalgias y mialgias, derrame pleural y ANA con patrón homogéneo, el 90% con especificidad antihistonas. El 20-30% de los pacientes tratados durante más de 1 año tiene riesgo elevado de desarrollar síntomas clínicos. La clorpromazina puede inducir manifestaciones clínicas similares al lupus y más de la mitad de los pacientes desarrollará anticuerpos antifosfolípidos, especialmente en pacientes positivos a HLA-DR7; sin embargo, la frecuencia de trombosis después de 5 años de seguimiento ha sido inferior al 6%. También se han implicado en la inducción de anticuerpos antifosfolípidos la procainamida y la hidralazina

Los pacientes con dislipemia tratados con estatinas (lovastatina, simvastatina, paravastatina, fluvastatina) desarrollan con frecuencia títulos elevados de ANA con patrón homogéneo o moteado, anticuerpos antihistonas y, en algunos pacientes, anticuerpos anti-ADN. Las manifestaciones clínicas incluyen mialgias, con elevación de CK y, ocasionalmente, anticuerpos anti-Jo-1, probatorios de polimiositis o dermatomiositis. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son artralgias o artritis, fotosensibilidad, serositis y leucopenia; sin embargo, solo una minoría de los pacientes desarrollará un trastorno autoinmune apreciable, aunque se han comunicado casos de lupus cutáneo subagudo y similares a lupus. Estas alteraciones se han relacionado con el sistema del citocromo P-450 3A4 que metaboliza las estatinas. Debido a los notables beneficios de las estatinas y a la rareza de los efectos adversos graves, estos fármacos no deben considerarse contraindicados en pacientes con enfermedades autoinmunes o musculares.

El número de mujeres que toman inhibidores de la aromatasa, para la prevención o como tratamiento del cáncer de mama, crece continuamente. El uso de estos fármacos se asocia con artralgias, rigidez articular y artritis que con frecuencia obligan a su suspensión. El incremento en la incidencia de los síntomas articulares entre las pacientes que reciben dosis elevadas de estos fármacos sugiere un efecto dependiente de la dosis. En las pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa de tercera generación, anastrozole, letrozole y exemestane, se ha detectado un moderado incremento de síndrome del túnel del carpo y de osteoporosis y del número de fracturas por fragilidad, que podría prevenirse con la administración de ácido zoledrónico.

La introducción de las terapias biológicas en los últimos años se ha acompañado de un notable aumento de publicaciones de alteraciones autoinmunes producidas por fármacos; se ha llegado a proponer que en los pacientes que vayan a iniciar terapia biológica con inhibidores del TNF-α se investigue previamente y periódicamente durante el tratamiento la presencia de ANA. Los inhibidores del TNF-α se han relacionado con la formación de ANA y anti-ADN en pacientes con AR, espondiloartritis y enfermedad de Crohn, lo que sugiere que su desarrollo es independiente de la enfermedad del paciente. En algunos casos se asocia con la aparición de una manifestación similar a lupus con derrame pleural y pericárdico, similar al LES idiopático y, en otros, con el desarrollo de vasculitis o de psoriasis, generalmente pustulosis palmoplantar, que suelen remitir al suspender el tratamiento. Una reciente revisión encuentra 92 casos publicados de LES, 113 de vasculitis y 24 de neumonía intersticial, atribuidos a terapia anti-TNF. Las manifestaciones clínicas en los pacientes tratados con inhibidores del TNF-α incluyen fiebre, artralgias o artritis, mialgias y eritema cutáneo. La aparición de anticuerpos es más frecuente en los pacientes tratados con infliximab que en los tratados con etanercept. También se han detectado anticuerpos anticardiolipina hasta en el 25% de pacientes con AR que recibieron inhibidores del TNF-α, sin embargo, solo se produjeron accidentes trombóticos en el 4% de ellos. En pacientes tratados con terapias biológicas se han descrito síndromes desmielinizantes con lesiones parecidas a las de la esclerosis múltiple y se ha sugerido que estas lesiones se producirían en pacientes con un trastorno autoinmune subyacente. Los pacientes con AR e historia de neutropenia tienen mayor riesgo de desarrollar una neutropenia transitoria después de recibir tratamiento con inhibidores del TNF-α, especialmente con etanercept, y se han comunicado casos de neutropenia en pacientes con LES tratados con tocilizumab y casos de trombocitopenia relacionados con inhibidores del TNF-α, la mitad de ellos por infliximab.

Otros agentes biológicos como IFN-α o IL-2 también se han asociado con el desarrollo de anticuerpos antitiroideos y anti-ADN y algunos pacientes han llegado a desarrollar manifestaciones clínicas de tiroiditis autoinmune, anemia hemolítica y vasculitis, síntomas que suelen desaparecer al suspender el tratamiento.

CONCLUSIONES

Factores humorales, celulares y moleculares interactúan de una manera compleja en la homeostasis del sistema inmune, lo que sugiere que el desarrollo de AIF es un proceso complejo en el que intervienen factores genéti-

cos, epigenéticos y ambientales. Por lo tanto es necesario caracterizar de forma más detallada los mecanismos de pérdida de la tolerancia y la autoactivación inmune inducida por fármacos. Es posible que en el futuro podamos alcanzar el objetivo de predecir qué pacientes desarrollarán síndromes autoinmunes al exponerse a ciertos fármacos. Al mismo tiempo será necesario desarrollar pruebas diagnósticas específicas para la AIF que nos permitan establecer la relación entre fármaco y patrón clínico y serológico de autoinmunidad. Los pacientes con fenómenos autoinmunes inducidos por fármacos pueden desarrollar anticuerpos dirigidos contra un amplio espectro de antígenos, incluyendo Sm, Ro, La, C-ANCA, P-ANCA o membrana basal glomerular, considerados hasta ahora específicos de enfermedades autoinmunes idiopáticas. En los pacientes que presentan artralgias, artritis o síntomas similares a lupus debe considerarse la posibilidad de AIF; se estima que hasta el 10% de los casos de LES y de vasculitis cutáneas podrían estar inducidas por fármacos y, en estos pacientes, la afección renal o la del sistema nervioso central es poco frecuente. Una importante característica de la enfermedad es la asociación temporal entre la administración del fármaco y el desarrollo de manifestaciones clínicas y serológicas de enfermedad autoinmune, con remisión de los síntomas y disminución de los títulos de autoanticuerpos al suspender el tratamiento inductor. La recurrencia de los síntomas al reintroducir el tratamiento ayudará a confirmar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al; Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of examestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cáncer. N Engl J Med 2004; 350: 1081-92.

Dedeoglu F. Drug-induced autoimmunity. Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 547-51.

Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA, Leonard RC. Aromatase inhibitors and arthralgia. J Clin Oncol 2001; 19: 2767.

Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha. Ann Rheum Dis 2005; 64: 403-7.

Lepore L, Marchetti F, Facchini S, Leone V. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy in a child with idiopathic arthritis. Clin Exp Rheum 2003; 21: 276-7.

Mongey AB, Hess EV. Drug Insight: autoinmune effects of medications-wath´s new? Nature Clinical Practice Rheum 2008; 4: 136-44.

Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 17-24.

Ramos-Casals M, Pérez Álvarez R, Díaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta M; and BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents a double-edged sword? Autoimmun Rev 2010; 5: 188-93.

Rubin RL. Drug-induced lupus. Toxicology 2005; 209; 47: 1.

Uetrecht J. Current trends in drug-induced autoimmunity. Autoimmun Rev 2005; 4: 309-14.

Sección 14

MANEJO DE COMPLICACIONES CLÍNICAS PECULIARES DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

EDITOR – EDUARDO ÚCAR ANGULO

C A P Í T U L O S

Página deliberadamente en blanco

62 CALCINOSIS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

V. ORTIZ-SANTAMARÍA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La calcinosis en las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) se clasifica dentro de las calcificaciones distróficas, que se caracterizan por el depósito de material cálcico en los tejidos blandos sin alteración del metabolismo fosfocálcico. El depósito de calcio subcutáneo se conoce como calcinosis cutis.

Las ERAS en las que habitualmente se observa esta complicación son la esclerosis sistémica (SSc) y la dermatomiositis (DM), aunque también se ha descrito en otras enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (LES), las conectivopatías indiferenciadas y los síndromes de solapamiento.

El diagnóstico de calcinosis es fundamentalmente radiológico (fig. 62.1), si bien, en algunos casos, los datos clínicos son suficientes para el diagnóstico (fig. 62.2). No hay un tratamiento claramente eficaz, aunque se ha observado regresión de dichos depósitos con algunos fármacos y/o medidas no farmacológicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad media de aparición de la calcinosis en las ERAS se encuentra alrededor de los 40 años, con predominio en el sexo femenino. La calcinosis es más habitual en la forma limitada de la SSc y en la forma juvenil de la DM. Entre el 30 y el 70% de las DM juveniles pueden desarrollar calcinosis; dicha complicación aparece en los primeros años del diagnóstico. La prevalencia de calcinosis en la SSc alcanza el 25% de los casos y, habitualmente, aparece a partir de los 5 años del diagnóstico. La prevalencia en el LES se estima en un 17%.

PATOGENIA

La patogenia es desconocida. La presencia de calcinosis se ha relacionado con la duración y gravedad de la SSc. El daño tisular secundario a traumatismos, infecciones, vasculopatía e hipoxia está involucrado en la aparición



FIGURA 62.1 ■ **Calcinosis radiológica.** Obsérvese en el pulpejo del 3r dedo de la mano derecha.



FIGURA 62.2 ■ Calcinosis en el fondo de una úlcera digital en el 3r dedo de la mano derecha.

de calcinosis. Están en estudio algunos aminoácidos e interleucinas que podrían tener relevancia en la fisiopatología de la calcinosis.

Las calcificaciones distróficas, en las que se incluye la calcinosis asociada a enfermedades autoinmunes, no presentan alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

CLÍNICA

La calcinosis puede ser asintomática y a menudo es un hallazgo radiológico. Algunos pacientes pueden presentar tumoraciones subcutáneas, a veces dolorosas, con ribete inflamatorio e incluso ulceración cutánea con riesgo de infección. En otros pacientes se pueden observar contracturas articulares y atrofia muscular.

Los depósitos de calcio pueden localizarse alrededor de las articulaciones, a lo largo de las vainas tendinosas o en el tejido celular subcutáneo en forma lineal, puntiforme, nodular o en placas. La calcinosis puede ser superficial o profunda, localizada o extensa.

La mano es una localización habitual de los depósitos de calcio, aunque puede aparecer asimismo en los codos, las rodillas, los pies, las nalgas y a lo largo de las piernas, a menudo en áreas de presión de superficies extensoras. La calcinosis subcutánea en los pulpejos de los dedos predispone la aparición de úlceras digitales, dificultando su curación. En algunas ocasiones se pro-

duce un exudado cálcico, habitualmente compuesto por hidroxiapatita.

La resolución espontánea de la calcinosis es más habitual en la DM que en la SSc.

DIAGNÓSTICO

Los datos clínicos y la imagen de radiología simple pueden ser suficientes para establecer el diagnóstico. En algunas ocasiones se realizan estudios mediante tomografía computarizada, resonancia magnética o ecografía. En caso de duda diagnóstica se recurre a la biopsia del tejido afectado para el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

No hay un tratamiento eficaz para prevenir o tratar la calcinosis. La mayoría de los casos que han sido comunicados son casos clínicos o series de casos, y se observa mejoría con fármacos como la warfarina, el diltiazem, la minociclina, los bifosfonatos, las inmunoglobulinas por vía intravenosa, la colchicina, la inyección intralesional de corticoides, el probenecid, el hidróxido de aluminio o el rituximab.

Se han publicado alrededor de 20 casos de calcinosis tratada con warfarina. Una de las pautas utilizadas fue de 1 mg/día durante 18 meses. Del total de los casos comunicados se describió mejoría en un tercio de los pacientes. Cabe destacar que el tratamiento con warfarina se ha relacionado con calcificación valvular y coronaria. La evidencia en relación con la eficacia de la warfarina en pacientes con calcinosis es débil.

Los antagonistas de los canales del calcio son fármacos eficaces para el tratamiento del fenómeno de Raynaud. Se han comunicado algunos casos de mejoría de la calcinosis con diltiazem a dosis variables de entre 120 y 480 mg al día administrado durante largos períodos de tratamiento (más de 1 año).

En pacientes que tienen úlceras asociadas a calcinosis sobreinfectadas se puede plantear la opción de tratar con minociclina (50-100 mg/día durante períodos largos o en ciclos de 1-2 meses cada 3-4 meses) dado que se ha observado su posible eficacia, tanto en el tratamiento de la infección de la úlcera como en la disminución de la calcinosis asociada, y la calcinosis empeora al suspender dicho antibiótico.

Están descritos casos de mejoría de la calcinosis en pacientes tratados con bifosfonatos (p. ej., etidronato, alendronato o risedronato oral en calcinosis asociada a SSc, y pamidronato a dosis de 1 mg/kg/día por vía intravenosa durante 3 días cada 3 meses en calcinosis asociada a DM juvenil), inmunoglobulinas en forma de pulsos mensuales, colchicina en dosis de 1 mg/día con mejoría de la calcinosis, así como de la úlcera cutánea y del ribete inflamatorio circundante. La inflamación circundante a la calcinosis puede mejorar con la inyección intralesional de corticoides.

En pacientes con DM juvenil se ha observado mejoría en algún caso anecdótico con probenecid (fármaco uricosúrico) y con hidróxido de aluminio oral. La terapia con hidróxido de aluminio también se ha utilizado en algún caso de LES y de SSc. Se ha comunicado la curación de úlceras cutáneas en relación con calcinosis mediante la aplicación tópica de tiosulfato sódico.

Recientemente se ha descrito la eficacia de rituximab (375 mg/m^2/semana en 4 perfusiones en 2 ciclos separados por 1,5 años) administrado en una paciente con afectación pulmonar por SSc en la que se observó mejoría de su calcinosis.

Las medidas no farmacológicas como son el láser de dióxido de carbono, la litotricia extracorpórea o la iontoforesis combinada con ultrasonidos han sido eficaces en algunos pacientes con calcinosis superficial.

En los pacientes en los que la calcinosis comporta dificultad en el movimiento, debido a la localización de los depósitos cálcicos, o bien a la presencia de ulceración cutánea de repetición y/o exudación de material cálcico, se puede plantear la opción de exéresis quirúrgica, habiendo obtenido resultados dispares, incluso con reaparición de la calcinosis.

En los pacientes con SSc, en los que la curación de las heridas quirúrgicas viene influenciada por la afectación fibrótica cutánea y la vasculopatía asociada, la opción quirúrgica no es prioritaria.

En los pacientes con calcinosis ulcerada e infectada se aconseja frotis de la úlcera para determinar el germen, así como su antibiograma. El germen habitual es *Staphylococcus aureus*. A menudo, la curación de la infección de la úlcera es necesaria para su cierre.

El tratamiento enérgico de la enfermedad autoinmune de base puede ayudar a la regresión o curación de la calcinosis.

PROPUESTA DE ABORDAJE TERAPÉUTICO EN EL TRATAMIENTO DE LA CALCINOSIS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

- Ante la presencia de calcinosis, valorar tratamiento con diltiazem.

- En caso de signos inflamatorios circundantes, plantear añadir colchicina.
- En calcinosis ulcerada, realizar frotis de la úlcera cutánea. Ante la sospecha de infección, indicar antibiótico empírico y ajustar según antibiograma.
- En casos de dificultad en el movimiento, ulceración y/o sobreinfección de repetición, valorar cirugía.
- Tratar enérgicamente la enfermedad autoinmune de base, en la medida que sea posible.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MD. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. Arch Dermatol 2012; 148: 455-62.

Blocka K. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. En: Clements PJ, Furst DE, editors. Systemic sclerosis. Philadelphia, Lippincott Williams & Williams, 2004; 249-60.

Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 805-12.

Daoussis D, Antonopoulos I, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2012; 41: 822-9.

Gutierrez A Jr, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. Dermatol Ther 2012; 25: 195-206.

Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009; 68: 620-8.

63

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

C.P. SIMEÓN AZNAR

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado hemodinámico y fisiopatológico que se define por una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) en reposo ≥ 25 mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho (CCD), siendo la medición de este parámetro imprescindible para el diagnóstico. Puede encontrarse en muchas enfermedades, que se han clasificado en 5 grupos clínicos con características específicas:

- ***Grupo 1 o hipertensión arterial pulmonar (HAP)***, que se define por presentar PAPm ≥ 25 mmHg y presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15mmHg y se caracteriza por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que lleva a la insuficiencia cardíaca (IC) y muerte por fracaso del ventrículo derecho. La HAP incluye 5 subgrupos subclínicos que comparten clínica, hemodinámica y cambios patológicos en las arterias pulmonares distales. Los subgrupos más frecuentes son la HAP idiopática (HAPi) y la HAP asociada, donde las enfermedades del tejido conectivo (ETC) y, específicamente, la esclerodermia o esclerosis sistémica (ES) constituyen el grupo más numeroso.
- ***Grupo 2***, HP causada por cardiopatía izquierda.
- ***Grupo 3***, HP asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia.
- ***Grupo 4***, HP por enfermedad tromboembólica crónica.
- ***Grupo 5***, HP con mecanismo poco claro o multifactorial.

Las ETC pueden desarrollar HP en cualquiera de los 5 grupos e incluso en un mismo paciente puede coexistir más de un mecanismo que justifique la HP. En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento y tratamiento del grupo 1; en todos los estudios realizados y en los ensayos clínicos se ha incluido un número no menospreciable de enfermos con ES, lo que ha derivado en un aumento de la investigación y de la producción científica, no solo en HAP asociada a ES sino en la ES en general.

La mayoría de los trabajos sobre HP asociada a ETC están dedicados a la ES, por lo que la mayor parte del Capítulo se centra en esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA: DATOS BÁSICOS

En los últimos años se han realizado registros multicéntricos de HAP, como el REHAP (Registro Español) o el REVEAL (Registro Americano), en los que las ETC representan aproximadamente el 50% del grupo de HAP, en el que el 60-75% de los pacientes tiene ES, un 8-18% lupus eritematoso sistémico (LES), un 10% enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y un 3% artritis reumatoide (AR).

Solo hay estudios epidemiológicos de incidencia y de prevalencia en los pacientes con ES, y se observa una incidencia de 0,61 casos/100 pacientes/año y prevalencias de aproximadamente el 10%, que probablemente están infraestimadas en vista de los resultados del estudio DETECT (Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis), en el que se realiza CCD a los enfermos con ES de más de 3 años de evolución y con una difusión de monóxido de carbono (DCO) < 60% del valor esperado, observándose prevalencias del 19% de HAP y del 6% de HP de los grupos 2 y 3, respectivamente.

En el resto de ETC no se han realizado estudios epidemiológicos rigurosos y hay una gran variabilidad en las cifras de prevalencia porque no se utilizan los mismos criterios diagnósticos. En los escasos estudios realizados con los únicos criterios aceptados (PAPm ≥ 25 mmHg), la prevalencia de HAP en LES y en la EMTC varía entre un 0,005 y un 10%. En la AR, el síndrome de Sjögren y las miopatías inflamatorias solo hay estudios de estimación de HP con eco-Doppler, con prevalencias muy variables.

En todas las ETC, la aparición de HP comporta un mal pronóstico, pero en los pacientes con ES las supervivencias son significativamente menores que las de los enfermos con LES o EMTC (supervivencias a los 3 años: ES 47%, LES 74%, EMTC 89% —datos del Royal Free Hospital—). La HP es la primera causa de muerte en la mayoría de las series recientes de pacientes con ES. La HP en la ES puede estar presente en los 3 subtipos cutáneos clínicos de ES conocidos: ES limitada, ES difusa y ES sin esclerosis cutánea. Hay un predominio de la HP del grupo 3 en el subtipo con ES difusa por una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en este subtipo. Dada su alta prevalencia y su mal pronóstico, en el grupo de pacientes con ES se han desarrollado algoritmos de detección que permiten un diagnóstico precoz y un inicio de tratamiento temprano para intentar mejorar la supervivencia. En la actualidad disponemos de un gran número de fármacos, pero la supervivencia sigue siendo baja (50% a los 3 años del diagnóstico) con diferencias estadísticamente significativas con las observadas en el grupo con HAPi (77% a los 3 años del diagnóstico), en el que se utiliza el mismo algoritmo de tratamiento. Por lo tanto, para mejorar la supervivencia del grupo de pacientes con HAP asociada a ES debemos revisar y modificar el esquema de tratamiento.

PATOGENIA Y HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

La disfunción endotelial se considera el inicio de la vasculopatía de la HAP asociada a ES. Esta disfunción provoca un desequilibrio entre mediadores de vasoconstricción y proliferación (endotelina-1, tromboxano A2) y mediadores de vasodilatación y antiproliferación (óxido nítrico y prostaglandinas). El predominio de vasoconstricción y proliferación da lugar a una arteriopatía obliterativa que se caracteriza por proliferación de la íntima, hiperplasia de la media y fibrosis de la adventicia de las pequeñas arteriolas pulmonares. Todo ello contribuye a incrementar la PAP y la poscarga del ventrículo derecho, que ya de base puede estar afectado, presentando una falta de acoplamiento a los aumentos de PAP, claudicando con rapidez. Es uno de los factores que contribuye a una peor respuesta al tratamiento en relación al grupo de pacientes con HAPi.

En cuanto a los hallazgos histológicos, en los pocos estudios necrópsicos realizados en pacientes con ES se han evidenciado diferencias notables con la HAPi, ya que, en la ES, se observan más focos de enfermedad venooclusiva pulmonar (hallazgos de obstrucción pulmonar venosa sin evidencia de afectación del corazón izquierdo). En estos pacientes, el tratamiento con fármacos que relajen el tono arterial y arteriolar puede acompañarse de deterioro clínico con desarrollo de edema pulmonar. Es otro factor que influye en una peor respuesta al tratamiento que la que tienen los pacientes con HAPi.

En cuanto a las otras ETC, tanto en el LES como en la EMTC y en el síndrome de Sjögren debe existir un componente de vasculopatía inflamatoria que justifica la respuesta a los inmunosupresores y un mejor pronóstico que el que presentan los pacientes con ES.

Los pacientes con LES y síndrome antifosfolípido asociado presentan con mayor frecuencia HP del grupo 4. En las miopatías inflamatorias predomina la HP del grupo 3, por lo que presentan los mecanismos patogénicos y los hallazgos patológicos de la vasculopatía hipóxica pulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología es de carácter inespecífico. El paciente suele presentar disnea progresiva. Los hallazgos propios

de una IC derecha, dolor precordial, edemas y episodios sincopales, son manifestaciones propias de una enfermedad avanzada. En la exploración física puede haber un segundo ruido reforzado en foco pulmonar, galope ventricular derecho por cuarto tono y, en fases más avanzadas, aparecerán signos de IC derecha.

En los pacientes con ES que están afectados de EPI tendremos que descartar la presencia de HP asociada si presentan un empeoramiento rápido de su disnea basal sin aumento de la tos ni de los crepitantes secos y aparición de signos de IC.

SOSPECHA Y DIAGNÓSTICO: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En los pacientes con ETC diferentes a la ES, solo se recomienda la realización de exploraciones complementarias específicas para diagnóstico de HP si hay sospecha clínica. En primer lugar se realizarán pruebas funcionales respiratorias (PFR) con DCO. Si se detecta una disminución de la DCO (< 60% del valor esperado) se indicará la realización de ecocardiograma. En los pacientes afectados de EPI, si se observa un cociente de capacidad vital forzada (FVC)/DCO > 1,8 (descenso de DCO no paralelo al descenso de FVC secundario a patología intersticial), también se practicará eco-Doppler. Si la PAP sistólica (PAPs) es > 40 mmHg se recomienda la confirmación de HP con la práctica CCD. En los pacientes con ES asintomáticos, aunque en las guías actuales el grado de recomendación y de evidencia para realizar eco-Doppler sean bajos (clase IIb, nivel C), en la práctica clínica es aconsejable realizar anualmente PFR con DCO y eco-Doppler. La periodicidad se puede aumentar si el paciente afectado de ES presenta disnea o alguno de los factores de riesgo asociados a HAP, como: larga duración de la enfermedad, inicio en edades avanzadas, fenómeno de Raynaud grave, presencia de úlceras digitales y/o telangiectasias, anticuerpos anticentrómero (ACA) o antinucleares positivos con patrón de inmunofluorescencia indirecta nucleolar, DCO < 60% del valor esperado y valores altos del péptido natriurético cerebral (BNP) o de su precursor NT-proBNP.

El eco-Doppler permite estimar la PAPs y valora la función cardíaca izquierda. La PAPs se mide a partir de la velocidad máxima del flujo de regurgitación tricuspídea (VRT), que es equivalente a la presión que hay en el ventrículo derecho, en ausencia de obstrucción del tracto de salida de este. El cálculo se hace mediante la fórmula de Bernoulli: $PAPs = 4 \times (VRT)^2$ + presión en la aurícula derecha (PAD). La PAD se estima como una constante de 5-10 mmHg. Se sospecha la presencia de HP cuando: la VRT es ≥ 2,5 m/s y la PAPs es ≥ 40 mmHg, o si la VRT es ≤ 2,5 m/s y la PAPs ≤ 39 mmHg en reposo con datos ecográficos adicionales sugerentes de HP. El eco-Doppler es la técnica de elección para el cribado de HP, pero tiene limitaciones. Una de las limitaciones más importante es no evidenciar insuficiencia tricuspídea (IT) en aproximadamente un 20% de los pacientes, por lo que no se puede estimar la PAPs. Además, la especificidad y la sensibilidad de la PAPs varían dependiendo del valor de PAPs que se considere, aumentando la especificidad si se consideran PAPs > 50 mmHg. En el estudio DETECT, el 42% de los pacientes con HAP diagnosticada no tenía IT o la VRT era ≤ 2,8 m/s. Por lo tanto se debe realizar cateterismo derecho si hay sospecha de HP por parámetros clínicos o funcionales (DCO baja o FVC/DCO > 1,8), aunque en el eco-Doppler no se detecten signos de HP.

Las nuevas recomendaciones realizadas por los grupos de expertos tras el Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en Niza en marzo de 2013 para detección precoz de HAP en las poblaciones de riesgo son: *a)* en el grupo de riesgo de los pacientes con ES se recomienda cribado anual para descartar HAP en enfermos asintomáticos, a pesar de la falta de evidencia; *b)* en los pacientes que se pueden considerar dentro del espectro de ES sin signos ni síntomas de HP se les debe realizar una valoración clínica para descartar la presencia de telangiectasias, determinar ACA, PFR y DCO, electrocardiograma y biomarcadores (NT-PorBNP y ácido úrico) y, dependiendo de los resultados, realizar ecocardiograma y considerar el CCD.

La confirmación de la existencia de HP precisa de la realización de un CCD. Nos permite confirmar el diagnóstico de HP y catalogar de HP de precapilar (PCP ≤ 15 mmHg) (grupos 1 y 1' y grupo 3) o poscapilar (PCP ≥ 15 mmHg) (grupo 2). Hay que tener en cuenta que los pacientes con ES pueden presentar HP en cualquiera de los 3 grupos y que en un mismo paciente pueden haber los 3 mecanismos patogénicos. La realización de un test vasodilatador al grupo de pacientes con ES es controvertido, ya que menos del 10% de los pacientes es respondedor y el tratamiento recomendado con antagonistas de los canales del calcio a dosis altas es ineficaz en la práctica totalidad de los pacientes.

TRATAMIENTO

En los últimos años se ha producido un gran avance en el tratamiento del grupo con HAP al aprobarse el uso de una serie de fármacos, según los resultados de ensayos clínicos, en los que siempre se incluían un número de

TABLA 63.1

Fármacos disponibles para el tratamiento de la HAP asociada a ETC

Principio activo	Dosis habitual	ETC (ES)	Eficacia	Efectos adversos
Epoprostenol	10-40 ng/k/min i.v.	111 (48)	■ 108 m en WT ■ Mejoría HMDC y CF	■ Dolor mandibular ■ *Flushing* ■ Infección ■ Fallo de bomba
Iloprost	5μg/inh 6-9 inh/día	35	■ 36,4 m en WT ■ Mejoría HMDC	■ Mialgias
Treprostidinil	5-40 ng/k/min s.c.	90 (45)	■ 16 m en WT ■ Mejoría HMDC y CF	■ Reacción inflamatoria local
Bosentán	125 mg/12h v.o.	95 (95)	■ 43 m en WT ■ Mejoría HMDC y CF	■ Hepatotoxicidad ■ Edemas ■ Teratogenia ■ *Flushing*
Ambrisentán	5-10 mg/día v.o.	124 (99)	■ 36 m en WT ■ Mejoría HMDC y CF	■ Hepatotoxicidad ■ Edemas ■ Teratogenia ■ *Flushing*
Sildenafilo	20-60 mg/8h v.o.	84 (38)	■ 45 m en WT ■ Mejoría HMDC y CF	■ Diarrea ■ Dispepsia ■ Congestión nasal ■ Alteración visual
Tadalafilo	40 mg/día v.o.	95 (NR)	■ 33 m en WT ■ Mejoría HMDC y CF	■ Diarrea ■ Dispepsia ■ Congestión nasal ■ Alteración visual

ETC: enfermedades del tejido conectivo; ES: esclerodermia; m en WT: diferencia en metros en relación al grupo placebo; HMDC: hemodinámica; CF: clase funcional.

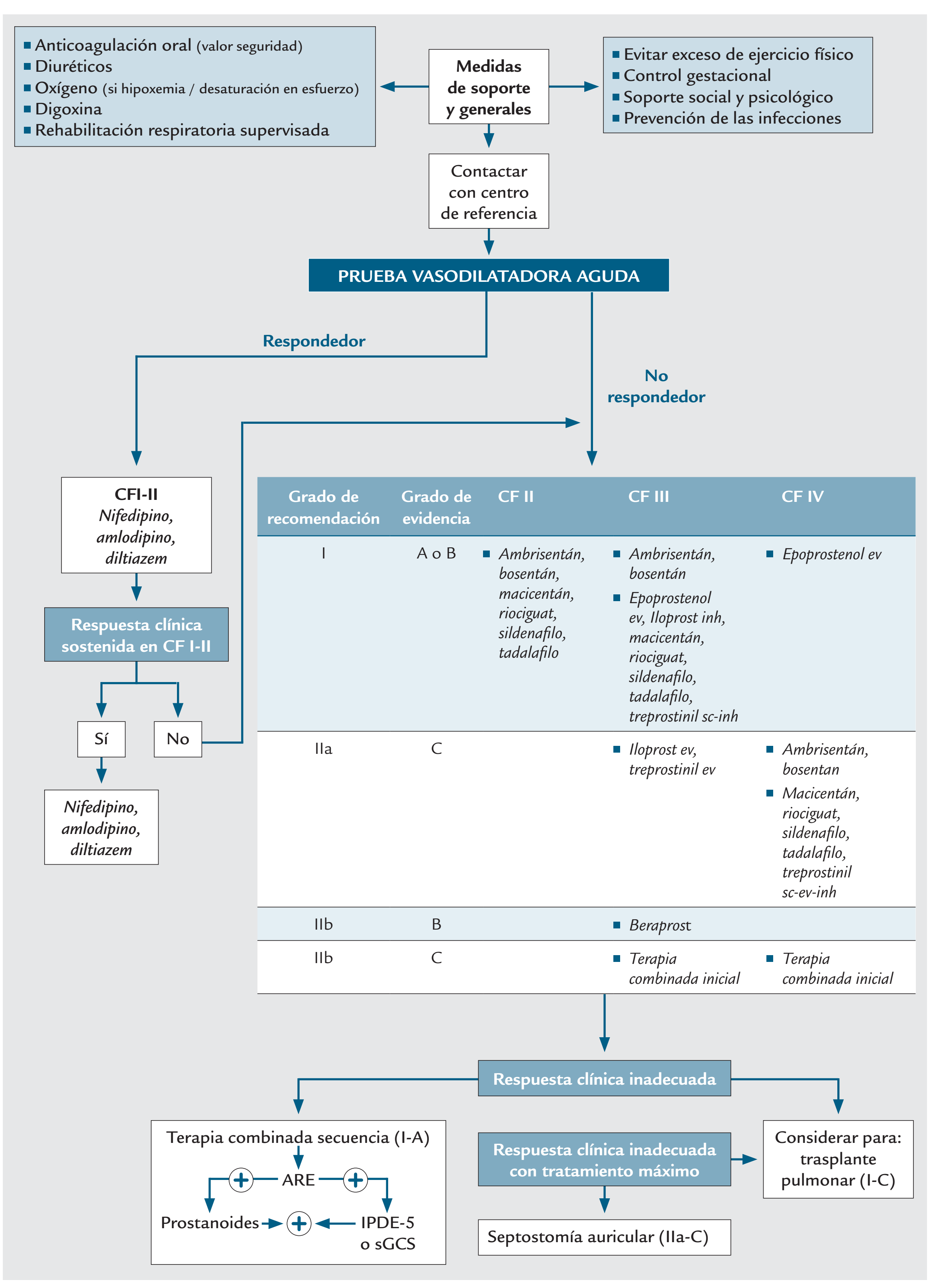
pacientes con ETC, en su mayoría ES (tabla 63.1). Por este motivo, el tratamiento de la HAP asociada a ETC está basado en el algoritmo terapéutico de HAP (fig. 63.1), en el que se consideran tanto medidas generales como los diferentes vasodilatadores pulmonares específicos utilizados hasta la actualidad. Dada la complejidad de la HAP se recomienda que los pacientes con ETC que se diagnostican de HAP sean valorados en centros de referencia multidisciplinares de HP. Las peculiaridades del tratamiento de HAP asociada a ES se referencian a continuación.

Medidas generales

Se debe valorar el riesgo/beneficio de la anticoagulación de manera individualizada. Los escasos estudios realizados no son aleatorizados y ofrecen resultados discordantes. Hay un elevado riesgo hemorrágico por la presencia de ectasias vasculares en el tracto digestivo.

Tratamiento vasodilatador

En la actualidad tenemos a nuestra disposición varios fármacos de cada uno de los grupos farmacológicos que actúan sobre las 3 vías principales alteradas: *a)* antagonistas de los receptores de la endotelina 1 (ARE): bosentán y ambrisentán; *b)* inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5): sildenafilo y tadalafilo, y *c)* prostanoides: epoprostenol, treprostinil e iloprost. La indicación de cada fármaco vasodilatador en monoterapia depende de la clase funcional en la que se encuentre el paciente. Cuando se produce el empeoramiento clínico podemos combinar los fármacos que actúan sobre las distintas vías patogénicas, aunque no se dispone de suficiente información al respecto. Los pacientes con ES requieren controles médicos más habituales que los pacientes con HAPi o con otras ETC, por tener un peor pronóstico. Por este motivo, se aconseja una escalada terapéutica más rápida si el paciente no mejora de cla-



Grado de recomendación	Grado de evidencia	CF II	CF III	CF IV
I	A o B	■ *Ambrisentán, bosentán, macicentán, riociguat, sildenafilo, tadalafilo*	■ *Ambrisentán, bosentán* ■ *Epoprostenol ev, Iloprost inh, macicentán, riociguat, sildenafilo, tadalafilo, treprostinil sc-inh*	■ *Epoprostenol ev*
IIa	C		■ *Iloprost ev, treprostinil ev*	■ *Ambrisentán, bosentan* ■ *Macicentán, riociguat, sildenafilo, tadalafilo, treprostinil sc-ev-inh*
IIb	B		■ *Beraprost*	
IIb	C		■ *Terapia combinada inicial*	■ *Terapia combinada inicial*

FIGURA 63.1 ■ **Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 de la OMS.** Adaptado de: Updated treatmen algoritme of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; vol 62 (suppl D): D60-D72.

TABLA 63.2

Parámetros para valorar la gravedad, la estabilidad y el pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar

Mejor pronóstico	Valoración de pronóstico	Peor pronóstico
No	Evidencia clínica de insuficiencia VD	Sí
Lenta	Velocidad progresión de síntomas	Rápida
No	Síncope	Sí
I, II	CF de la OMS	IV
Más largo (> 500 m)*	TM6M	Más corto (< 300 m)*
Consumo máximo O_2 > 15 ml/min/kg	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Consumo máximo O_2 < 12 ml/min/kg
Normal o casi normal	BNP/NT-proBNP	Muy elevadas y en aumento
Sin derrame pericárdico	Ecocardiografía	Derrame pericárdico
> 2 cm	TAPSE	< 1,5 cm
P_{AD} < 8 mmHg e IC ≥ 2,5 l/min/m^2	Hemodinámica	P_{AD} > 15 mmHg o IC ≤ 2 l/min/m^2

*Depende de la edad; IC: índice cardíaco; CF: clase funcional; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; P_{AD}: presión de aurícula derecha; TM6M: test de la marcha de 6 min; VD: ventrículo derecho.
Adaptado de: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537.

se funcional a las 4 o 6 semanas de haberse iniciado el tratamiento. Además se debe tener en cuenta que los parámetros que se utilizan para valorar la respuesta al tratamiento en los pacientes con HAPi (tabla 63.2), como el test de la marcha de 6 min, la clase funcional o los parámetros hemodinámicos, no están validados para los pacientes con ES y no se correlacionan con la gravedad de la complicación. El control más estricto y con mayor frecuencia también se justifica porque en los pacientes con ES puede haber un componente de enfermedad venooclusiva con mala respuesta al inicio del tratamiento vasodilatador intenso, que puede provocar cuadros de IC.

Recientemente se han publicado los resultados de los ensayos con 2 nuevos fármacos: riociguat (estimulador de la guanilato ciclasa soluble) y macitentán (ARE tisular), en los que también se han incluido pacientes con ETC. En los 2 estudios se consiguen los objetivos principales: en el primero, una mejoría en la capacidad del esfuerzo valorado por el test de la marcha de 6 min, y en el segundo una reducción de la morbilidad y de la mortalidad.

Tratamiento inmunosupresor

Solo está indicado en los pacientes con LES, EMTC y síndrome de Sjögren en cualquier clase funcional. Se aconseja añadir vasodilatadores específicos en las clases funcionales III y IV. No se recomienda en ES por falta de respuesta.

Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar es una opción a considerar en los pacientes que han seguido el algoritmo terapéutico de la HAP y, a pesar de tratamiento intensivo con epoprostenol o tratamiento triple, se confirma progresión de la HAP. En casos seleccionados, la supervivencia de los pacientes con ES es similar a la obtenida en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (50% a los 5 años), aunque la tasa de rechazo agudo, relacionado con el reflujo gastroesofágico, es mayor, por lo que se tiene que realizar una valoración de la afectación esofágica y adoptar medidas posturales antirreflujo en el postoperatorio inmediato.

En relación con el tratamiento de los otros grupos de HP se aconseja:

- ***HP del grupo 2 (poscapilar):*** optimizar el tratamiento de la cardiopatía izquierda. Hay que tener en cuenta que los pacientes con ES y HAP pueden tener también disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. En este grupo de pacientes, si se inicia tratamiento de la HAP con antagonistas del receptor de la endotelina I (ERA) se debe asociar tratamiento deplectivo, para evitar descompensaciones de IC secundaria a la retención de líquidos que pueden provocar los ERA.
- ***HP del grupo 3 (enfermedad pulmonar):*** en la práctica clínica, los pacientes con ES y EPI leve-moderada con FVC > 60% del valor esperado que desarrollan HP tienen el mismo pronóstico y

tratamiento que los pacientes con HAP sin EPI. Los pacientes con EPI grave que desarrollan HP con PAPm < 35 mmHg se consideran del grupo 3 y, por lo tanto, se debe optimizar el tratamiento de la EPI y valorar oxigenoterapia domiciliaria y otras medidas generales. Si la PAPm es > 35 mmHg resulta difícil discernir si además del componente de HP hipoxémica tienen asociada una HAP. El pronóstico de este grupo de pacientes con EPI y HP es infausto, ya que la supervivencia acumulada a los 3 años se sitúa alrededor del 45%. En esta situación, en los centros de referencia de HP se debe decidir si se inicia el tratamiento vasodilatador específico, aunque no haya hasta la actualidad evidencia científica.

CONCLUSIONES Y PROPUESTAS

La HP es una complicación grave de las ETC y, sobre todo, de la ES, donde puede alcanzar frecuencias de hasta un 30%. Los nuevos tratamientos han mejorado de manera notable la supervivencia de la HAP (supervivencia a los 2 años de cohorte histórica 47%), pero continúa teniendo un mal pronóstico. Para mejorar la supervivencia se propone: *a)* mejorar los métodos de detección precoz que permitiesen un diagnóstico más temprano de la HAP; *b)* ampliar los criterios de diagnóstico de HAP disminuyendo el límite inferior de PAPm y/o incluyendo parámetros de PAP de esfuerzo; *c)* iniciar tratamiento en clase funcional I; *d)* realizar una escalada terapéutica rápida, y *e)* validar los parámetros de respuesta al tratamiento propios de los pacientes con HAP asociada a ES.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis 2013. [Epub ahead of print].

Coghlan JG, Scrieber B. An Update on the evaluation and mangment of pulmonary hypertension in scleroderma. Curr Rheumatol Rep 2012; 14: 1-10.

Condlife R, Kiely D, Peacock AJ, Corris P, Gibbs, Vrapi F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 151-7.

Grünig E. Treatment of pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease. Drugs 2012; 72: 1039-56.

HoeperM, Bogaard H, Codliffe R, Frantz R, Khanna D, Kutyzyna M, et al Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension, J Am Coll Cardiol 2013; 62 Suppl 25: D42-50.

Johnson SR, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Eur Respir Rev 2011; 20: 277-86.

LePavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1285-93.

Página deliberadamente en blanco

64

SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

I. MONTEAGUDO SÁEZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una dramática complicación que puede aparecer en determinadas enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Es de causa poco conocida y está producido por una excesiva activación y proliferación de linfocitos T y macrófagos que presentan actividad hemofagocítica. Esto origina una destrucción completa de los elementos celulares hematopoyéticos de la médula ósea y una sobreproducción excesiva de citocinas proinflamatorias. Esta expansión celular se manifiesta por una respuesta inflamatoria sistémica masiva con 3 manifestaciones principales: citopenias, disfunción hepática y coagulopatía similar a la coagulación intravascular diseminada. El hallazgo cardinal del SAM es la presencia de macrófagos fagocitando células normales hematopoyéticas en la médula ósea, aunque pueden infiltrar cualquier órgano del cuerpo. Puede aparecer en diferentes situaciones y enfermedades reumáticas (cuadro 64.1). La presentación clínica suele ser dramática y devastadora, con fiebre persistente, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, disfunción hepática, encefalopatía y coagulopatía. Son datos analíticos muy característicos el aumento muy marcado de la ferritina en suero y la presencia de citopenias en 1 o más de las 3 series. El diagnóstico precoz es fundamental para iniciar lo antes posible el tratamiento con altas dosis de corticoides y/o ciclosporina A (CSA). Ultimamente, y de forma esperanzadora, se están usando las terapias biológicas como nuevas herramientas terapéuticas a través de la inhibición de citocinas inflamatorias como la IL-1 y la IL-6. La gravedad del SAM es manifiesta y alcanza tasas de mortalidad del 20 al 30%.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia y prevalencia del SAM son desconocidas. En años anteriores se describieron cuadros similares y se relacionaron con infecciones y efectos tóxicos de determinadas sustancias. En 1992 se acuñó el término de "síndrome de activación macrofágica" por Albert et al. En 1993, en el Hospital Necker de París, se describieron 4 pacientes pediátricos con SAM como complicación del curso clínico de una enfermedad crónica. Aunque hoy en día se usa preferentemente el término de "síndrome

CUADRO 64.1
SITUACIONES DE APARICIÓN DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

MÁS FRECUENTE
- Artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico

MENOS FRECUENTE:
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Kawasaki
- Como manifestación de una enfermedad no diagnosticada
- Cambios en el tratamiento habitual en un paciente
- Efecto tóxico medicamentoso
- Efecto tóxico de terapias biológicas

de activación macrofágica", este forma parte de lo que se conoce como "linfohistiocitosis hemofagocítica" (LHH), término que describe un espectro de procesos genéticos o adquiridos que se caracteriza por acumulación de células mononucleares, bien diferenciadas, con actividad hemofagocítica. La LHH puede ser primaria o familiar o secundaria o adquirida. La forma familiar es un proceso autosómico recesivo con mutaciones en genes implicados en funciones linfocíticas citotóxicas que incluyen la perforina y el gen *MUNC13-4.* El SAM se considera una forma secundaria o adquirida de LHH. La artritis idiopática juvenil (AIJ) es, con diferencia, la enfermedad reumática más frecuentemente asociada al SAM. En un 10% de las AIJ aparece un SAM, aunque se piensa que puede ocurrir de forma subclínica en otro 30-40% de los casos. Habitualmente se desarrolla en las primeras fases de la enfermedad. También puede ser la primera manifestación de la enfermedad de base o puede aparecer muy tardíamente, incluso años después del inicio de la enfermedad. En la población pediátrica puede aparecer en otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad de Kawasaki. En los adultos, no obstante los pocos casos comunicados, se observa con mayor frecuencia en el Still del adulto, LES y en algunos síndromes vasculíticos.

El SAM también puede aparecer en un amplio espectro de enfermedades reumatológicas. Se ha descrito en casos de conectivopatías, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal y en otras formas de AIJ.

En la mayoría de los casos de SAM no se identifican factores precipitantes, aunque su desarrollo se ha relacionado con brotes de la enfermedad de base, cambios en la medicación habitual, toxicidad medicamentosa (ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios, inmunosupresores, antibióticos), agentes infecciosos virales como el virus de Epstein-Barr, infección por citomegalovirus y bacterias. Más recientemente se ha puesto el SAM en relación con efecto indeseable de terapias biológicas (anti-TNF-α y anti IL-1).

La falta de unos criterios internacionalmente aceptados para definir el SAM, la confusión en la terminología y su similitud con otros procesos clínicos graves (sepsis, síndromes inflamatorios agudos) hace que no se conozca la verdadera incidencia del SAM. De hecho, algunos autores consideran que sería la forma extrema y más grave de una AIJ o de una enfermedad de Still del adulto y, por tanto, no sería un proceso diferente.

PATOGENIA

La patogenia del SAM no se conoce claramente, pero dada su enorme similitud clínica con la LHH nos permite tener una idea aproximada de los mecanismos patogénicos implicados en el proceso. La LHH es un término que describe un grupo de enfermedades con trastornos inmunológicos autonómicos recesivos, que se caracterizan por una expansión desordenada de linfocitos T y macrófagos. Esto origina una profunda depresión en las funciones citolíticas de los linfocitos T *(natural killer)* y de los linfocitos citotóxicos CD-8, con hemofagocitosis macrofágica y superproducción de citocinas inflamatorias. La citotoxicidad de estas células está mediada por la liberación de proteínas específicas, que solo se expresan en las células citotóxicas, como la perforina y las granzimas. Una vez que las células citotóxicas se activan liberan perforina en la sinapsis inmunológica y granzimas en el citoplasma de las células diana, como células tumorales o células infectadas por virus, originando la apoptosis de estas células.

En la forma familiar de LHH se han detectado mutaciones en los genes que codifican la perforina y también en el gen *MUNC13-4,* con una clara anomalía en la expresión de estas proteínas específicas implicadas en la toxicidad celular. La activación excesiva de macrófagos y linfocitos T se explicaría por la disfunción de la función citotóxica. Por una parte, al no tener una adecuada función citotóxica existiría una persistencia de la estimulación antigénica, lo que llevaría a proliferación celular de linfocitos T y macrófagos que expresan CD-163 y una producción excesiva de citocinas. Por otra parte, estas células citotóxicas anormales no facilitarían las señales apoptósicas necesarias para eliminar estas células activadas. En muchas ocasiones, no se encuentran estas alteraciones en pacientes con SAM asociado a AIJ. Un avance en la comprensión de la patogenia viene dado por el de-

sarrollo de un modelo murino de SAM inducido por repetida estimulación del TLR-9 *(toll like receptor)*. La persistente activación de este, junto con un terreno genético predispuesto, llevaría al desarrollo del SAM. Este modelo es dependiente del interferón-γ, y en los casos fulminantes de SAM se observa un bloqueo marcado de la IL-10. Se especula que, en situaciones de SAM subclínico, la función de la IL-10 estaría parcialmente preservada.

DIAGNÓSTICO

El SAM se clasifica como una forma secundaria o adquirida de LHH. La presencia del SAM no es fácil de detectar, ya que puede simular una sepsis o un brote de la enfermedad de base. Los criterios diagnósticos internacionales que se emplean para la LHH (HLH-2004) se pueden usar para el diagnóstico del SAM, pero en ocasiones no son útiles para la correcta identificación, ya que ofrecen poca sensibilidad, aunque sean altamente específicos. Los pacientes con AIJ tienen cifras altas de leucocitos, plaquetas y fibrinógeno. Cuando desarrollan un SAM pueden tener unos descensos notables pero relativos y distintos a los que se exigen en la LHH. También presentan cifras altas de ferritina en suero, que tampoco ayudan a discriminar el SAM de un brote de AIJ. Una de las características del SAM es la presencia de valores extremadamente altos de ferritina en suero, superiores a 5.000 µg/l. La demostración de la hemofagocitosis, vista en aspirado o en biopsia medular, es un criterio crucial para el diagnóstico de LHH. Es bien sabido que este hallazgo puede estar ausente en las fases iniciales del SAM, lo que obliga a repetir esta prueba.

En el 2005 Ravelli et al elaboraron unos criterios preliminares de diagnóstico del SAM que están pendientes de su validación, pero que pueden facilitar enormemente el diagnóstico. Estos autores identificaron, por orden de importancia, los 9 hallazgos clínicos más característicos de un SAM (cuadro 64.2). Otros datos característicos en el SAM es la detección de valores elevados del receptor alfa soluble de la IL-2 (CD-25) y del CD-163 que se expresan en los linfocitos T y macrófagos activados.

CUADRO 64.2
HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

- Plaquetopenia
- Hiperferritinemia
- Hemofagocitosis macrofágica
- Elevación enzimas hepáticas
- Leucopenia
- Fiebre persistente
- Descenso en la VSG
- Hipofibrinogenemia
- Hipertrigliceridemia

VSG: velocidad de sedimentación globular.

CLÍNICA

El cuadro clínico del SAM se presenta de forma explosiva y aguda, con fiebre persistente y mantenida, linfadenopatía, cambios en el estado mental, particularmente somnolencia, hepatoesplenomegalia, disfunción hepática grave y un síndrome hemorrágico que remeda a una coagulación intravascular diseminada. Con frecuencia se observan petequias, exantema hemorrágico, epistaxis, sangrado intestinal y rectal. Se acompaña de citopenias en al menos 2 líneas celulares. El descenso notable en las cifras de plaquetas aparece de forma precoz. La explicación a estas citopenias se encuentra en la fagocitosis que hacen los macrófagos sobre las líneas celulares medulares. Son hallazgos característicos el alargamiento del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de tromboplastina y déficits de factores de coagulación. La hepatoesplenomegalia y la disfunción hepática son frecuentes, originando hiperbilirrubinemia, aumento de transaminasas e hipoalbuminemia. La presencia de encefalopatía es un hallazgo característico. Desde somnolencia inicial pueden progresar al coma. El deterioro de la función renal se ha asociado con alta mortalidad. Un dato muy relevante del SAM es la normalidad o descenso de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Una situación clínica muy sospechosa de la presencia del SAM es el paciente portador de AIJ o enfermedad de Still del adulto que desarrolla fiebre persistente (distinta al patrón característico de estas) con exantema hemorrágico, con proteína C reactiva y LDH altas, hipofibrinogenemia, valores extremadamente altos de ferritina, cifras normales de VSG, plaquetopenia, anemia, leucopenia y valores altos del dímero-D. A pesar de las medidas terapéuticas hay una mortalidad del 20-30% de los pacientes.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SAM se ha desarrollado a base de experiencias clínicas. El pilar del tratamiento son los corticoides y la CSA. Se usan bolos intravenosos de metilprednisolona (30 mg/kg/24 h durante 3 días) seguidos de 2-3 mg/kg divididos en 3 dosis. Una vez obtenida la mejoría se debe realizar un descenso paulatino y escalonado

con el fin de evitar recidivas. Si no se obtiene una respuesta rápida se asocia CSA a dosis de 2-7 mg/kg por vía oral o parenteral. En situaciones graves se puede utilizar el protocolo de la Sociedad Histiocítica Internacional, que plantea, entre otras medidas, el uso de etopósido, un derivado de la podofilotoxina que inhibe la síntesis del ADN, pero la toxicidad hepática, renal y medular limitan su utilización. En casos refractarios al tratamiento con corticoides y CSA se ha empleado la globulina antitimocítica (GAT), ya que reduce las líneas celulares de CD-4 y CD-8, pero la frecuencia de infecciones y reacciones perfusionales desaconsejan su uso. Las terapias biológicas emergen con fuerza como herramienta terapéutica en la actualidad. Las primeras fueron la perfusión de inmunoglobulinas por vía intravenosa, especialmente en los casos de SAM con infecciones como factor precipitante. Su uso debe ser precoz, ya que su retraso en la introducción limita el efecto terapéutico. Los agentes anti-TNF-α han sido los primeros inhibidores de citocinas utilizados. El entusiasmo inicial por la efectividad en controlar la inflamación se atemperó debido a la aparición paradójica de casos de SAM en pacientes con este tratamiento. Anakinra (antagonista del receptor de la IL-1) se postula como una alternativa muy eficaz en el tratamiento del SAM. El conocimiento de que un 10% de los pacientes con AIJ desarrolla un SAM y que un 30-40% puede tener un SAM subclínico y la efectividad demostrada de anakinra en el tratamiento de la enfermedad de Still han hecho que su uso sea una realidad, al demostrar una respuesta precoz y eficaz en el control del proceso inflamatorio. No obstante, también se han comunicado casos de SAM en pacientes de AIJ tratados con anakinra. Se han utilizado de forma anecdótica tocilizumab (anti receptor IL-6) y rituximab (anti CD-20). Queda pendiente de concretar el papel del bloqueo de la coestimulación con Ig-CTLA-4 (abatacept) en estos pacientes. Las terapias biológicas, especialmente el bloqueo de la IL-1, son una herramienta terapéutica a tener muy en cuenta en el tratamiento del SAM, aparte de las terapias clásicas con corticoides y CSA.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. Int Arch Allergy Immunol 2010; 153: 109-20.

Grom A, Mellins E. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 561-6.

Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzioni S, et al. Macrophage activation syndrome in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. A multinational multicenter study of thirty-eight patients. Arthritis Rheum 2009; 60: 3388-99.

Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. Genes and Immunity 2012; 13: 289-98.

Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Rupert N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation síndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005; 146: 598-604.

Stéphan JL, Zeller J, Hubert PH, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 451-6.

65 AMILOIDOSIS SECUNDARIA A ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

A.I. SÁNCHEZ ATRIO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Rudolf Virchow, en 1853, utiliza por primera vez el término "amiloide" para referirse a una sustancia que infiltraba algunos órganos y que tenía apariencia similar a la celulosa cuando se teñía con yodo y ácido sulfúrico. Se forma por el depósito extracelular de fibras compuestas por subunidades de bajo peso molecular de proteína, muchas de ellas constituyentes del plasma y que van a definir los distintos tipos de amiloidosis. Estas fibras se unen al componente P plasmático del amiloide, común a todas las variedades que, a su vez, deriva de una glucoproteína plasmática de síntesis hepática. Todos estos componentes, junto a glucosaminoglicanos (fundamentalmente heparán sulfato) y apoliproteínas (E y J) se disponen en una estructura molecular compleja responsable de su insolubilidad y de su resistencia a la digestión proteica.

Los métodos de detección han ido variando hasta la actualidad, pero se basan en general en la afinidad del amiloide por el rojo Congo y su birrefringencia verde-manzana cuando se examina con luz polarizada.

La amiloidosis se clasifica según 2 criterios: en función de la distribución de los depósitos, formas localizadas o sistémicas, y en función de la proteína fibrilar constituyente y específica de cada variedad. En este Capítulo nos referiremos a la amiloidosis secundaria.

La amiloidosis secundaria es una enfermedad que se caracteriza por depósito extracelular de proteína amiloide A, de estructura no inmunoglobulínica, que deriva de un precursor plasmático de síntesis hepática que actúa como reactante de fase aguda, el precursor sérico de la proteína amiloide A (SAA).

La amiloidosis secundaria surge como una complicación de enfermedades que conllevan inflamación crónica, bien infecciosas, neoplásicas o inflamatorias; dentro de estas últimas destacan las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas como la artritis reumatoide (AR), la poliartritis idiopática juvenil, la espondilitis anquilosante, la enfermedad inflamatoria intestinal o los procesos autoinflamatorios, como la fiebre mediterránea familiar (FMF).

En el caso de la amiloidosis secundaria, los depósitos de material tienen predilección por el bazo, el hígado, el riñón, las suprarrenales y los ganglios linfáticos.

Los síntomas son inespecíficos, aunque vienen determinados por la pérdida de la función del órgano afectado por el depósito y, con frecuencia, la sintomatología asociada queda enmascarada por la clínica secundaria a la enfermedad de base.

TABLA 65.1

Porcentaje de aparición de amiloidosis secundaria

Enfermedad asociada	Amiloidosis (%)
Artritis idiopática juvenil	7-48
Artritis reumatoide	23-51
Espondiloartritis	0-12
Enfermedad heredofamiliar (FMF)	9-11
Infección crónica	9-15
Artritis psoriásica	4
Enfermedad de Crohn	2-5

FMF: fiebre mediterránea familiar.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real es desconocida, puesto que no hay registros ni grandes series de esta complicación. Según series de los años noventa, la incidencia de amiloidosis secundaria encontrada en autopsias varía entre el 0,5 y el 0,86% en países del primer mundo, y la secundaria es la causa más frecuente en enfermedades como la AR seguida de la espondiloartritis. Estos datos presentan variaciones geográficas, bien por mayor frecuencia de infecciones crónicas (países en vías de desarrollo), causas heredofamiliares o por mayor incidencia de ciertas enfermedades, como es el caso de la FMF en Turquía.

Revisada la escasa literatura, nos encontramos con una frecuencia de asociación de amiloidosis secundaria aproximada que se refleja en la tabla 65.1.

En el caso de pacientes con AR llama la atención que, en estudios más recientes, la incidencia de amiloidosis *postmortem* es menor, probablemente debido a que la enfermedad está controlada de una manera más eficiente.

Aunque hay determinantes genéticos que condicionan una mayor susceptibilidad a padecer amiloidosis en pacientes con distintas enfermedades autoinmunes, parece claro que un condicionante fundamental para la aparición de esta complicación es que se trate de una enfermedad con actividad inflamatoria persistente durante largos períodos.

PATOGENIA

Hay muchos interrogantes acerca de cómo es el comienzo y el desarrollo de la amiloidosis, aunque hay pasos que ya son conocidos. Los diferentes tipos de amiloides tienen en común una estructura primaria compleja que les hace insolubles, con un metabolismo peculiar. Además, distintos cofactores como los glucosaminoglicanos y la proteína A sérica son fundamentales para la formación del amiloide, y pueden intervenir en los siguientes procesos:

- Modular la fibrinogénesis por unión directa de dominios específicos de las subunidades o sus precursores.
- Estabilizar las fibras y protegerlas frente a su degradación.
- Facilitar la unión a componentes de la matriz extracelular o a determinados receptores moleculares de los distintos órganos diana.
- Efectos metabólicos sobre las proteínas precursoras, con acumulación de productos de su degradación, con potencial amilogénico.
- Control de episodios proteolíticos, con el fin de facilitar la formación de fibras.

Se han identificado varias formas de proteína SAA, incluyendo reactantes de fase (SAA1 y SAA2) e isoformas constitutivas (SAA4), variantes alélicas y modificaciones postransduccionales. Las SAA1 y 2 son apolipoproteínas, primariamente asociadas con lipoproteínas de alta densidad (HDL), que pueden expresarse extrahepáticamente, como por ejemplo en la membrana sinovial. La SAA1 y la SAA2 son inducibles por interleucina 1 (IL-1), IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF), lipopolisacáridos y varios factores de transcripción, como el SAF-1 (factor activador SAA).

Hay algún estudio que demuestra el papel que juegan citocinas como la IL-6 y el TNF-α, datos que abren el camino a distintas terapias con anticuerpos monoclonales como el tocilizumab y los distintos agentes biológicos anti-TNF.

Asimismo, la proteína SAA parece jugar un papel fundamental incrementando la afinidad de los macrófagos y adipocitos por las HDL durante la respuesta de fase aguda; este proceso se denomina metabolismo inverso del colesterol. Otras propiedades incluyen la unión a la matriz extracelular, la inducción de la liberación de citocinas proinflamatorias y del factor de crecimiento de colonias de neutrófilos y los posibles efectos sobre las plaquetas.

En situaciones de inflamación crónica, como la AR, determinadas infecciones (tuberculosis) y en procesos autoinflamatorios, hay un incremento en la síntesis de proteína SAA. En la AR, la síntesis se produce en los sinoviocitos y dicha sobreproducción se correlaciona con un incremento en los valoreses de citocinas proinflamatorias de la sinovial.

CLÍNICA

La clínica depende de la localización y extensión de los depósitos; en el caso de la amiloidosis secundaria, este depósito suele ser localizado. El órgano más frecuen-

temente afectado es el riñón (80%) seguido de hígado, bazo, aparato digestivo y, más raramente, corazón y sistema nervioso periférico.

En la mayoría de las ocasiones, la clínica es anodina; los pacientes refieren exclusivamente leve síndrome constitucional de larga evolución, que suele achacarse a su enfermedad de base. En casos evolucionados y, dado que la mayoría de las veces el órgano afectado es el riñón, pueden aparecer edemas por hipoalbuminemia secundaria a la proteinuria, ya patente en todos estos casos. Cuando hay afectación hepática o esplénica suele ser asintomática, salvo en casos avanzados, en los que puede aparecer hepato o esplenomegalia. Los síntomas gastrointestinales son variados, desde malabsorción, seudoobstrucción, diarrea, vómitos, hasta hemorragia intestinal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de amiloidosis requiere la confirmación histológica del amiloide y, posteriormente, la caracterización de las fibras.

La confirmación histológica se realiza generalmente mediante técnicas poco invasivas, como el aspirado o biopsia de grasa abdominal y, a veces, de submucosa intestinal. En el caso de amiloidosis secundaria, generalmente no será necesario recurrir a biopsias de órganos internos.

La muestra se procesa con tinciones habituales y se observan depósitos en la matriz extracelular. Cuando la pieza se tiñe con rojo Congo aparece una birrefringencia verde manzana con el microscopio de luz polarizada en la zona correspondiente al amiloide.

Para la confirmación del diagnóstico y su clasificación es indispensable la caracterización precisa de la proteína depositada. En el caso de amiloidosis AA, la tinción inmunohistoquímica con anticuerpos específicos frente a las proteínas fibrilares precursoras suele ser suficiente.

TRATAMIENTO

La aparición de amiloidosis está claramente relacionada con el grado de inflamación crónica y la persistente elevación de proteína SAA, por lo que la principal estrategia terapéutica pasa por un control lo más estricto posible de la enfermedad de base (antibióticos en la infección crónica, inmunosupresores en las enfermedades autoinmunes o colchicina en la FMF).

En el caso de enfermedades autoinmunes, fármacos como la azatioprina, el metotrexato, el clorambucil y la ciclofosfamida han mostrado su eficacia en pequeñas series publicadas.

Con la aparición de los agentes biológicos y su eficaz control sobre enfermedades como la AR, la artritis psoriásica o la espondiloartritis, ha disminuido el riesgo de producción y depósito de proteína amiloide AA y también se ha podido observar una mejoría clara en pacientes con amiloidosis ya establecida. En los pacientes con amiloidosis establecida tratados con anticuerpos anti-TNF se observa incluso una mejoría de la función renal, con disminución de la proteinuria y desaparición de los síntomas causados por los depósitos de amiloide. Similares resultados se han observado en pacientes tratados con anticuerpos con anti-IL-6 (tocilizumab) en AR del adulto y en artritis idiopática juvenil y anti-IL-1 (anakinra) en enfermedades autoinflamatorias.

El mayor conocimiento de la formación del amiloide hace que aparezcan nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a impedir su formación y depósito. Este es el caso del eprodisato, miembro de una clase de compuestos con capacidad para interferir en la interacción entre proteínas amiloidogénicas y los glucosaminoglicanos y, por tanto, inhibiendo la polimerización del las fibrillas del amiloide y su depósito en los tejidos. Este compuesto ha demostrado ser eficaz en pacientes con afectación renal por amiloidosis secundaria.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Fernández-Nebro A, Tornero E, Ortiz-Santamaría V, Castro MC, Olivé A, De Haro M, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amiloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. Am J Med 2005; 118: 552-6.

Inoue D, Arima H, Kawanami C, Takiuchi Y, Nagano S, Kimura T, et al. Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid a deposition secondary to activ rhematoid arthritis. Clin Rheumatol 2010; 29: 1195-7.

Kisilevsky R, Manley PN. Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles. Amyloid 2012; 19: 5-14.

Pinney JH, Hawkins PN. Amyloidosis. Ann Clin biochem 2012; 49: 229-41.

Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, Don BR. Successful treatment of renal amiloidosis due to familiar cold autoinflammatory síndrome using an interleukin 1 receptor antagonist. Am J Kidney Dis 2007; 49: 477-81.

Yoshicazi K. Pathogenic role of IL-6 combined with TNF-alfa or IL-1 in the induction of acute phase proteins SAA y CRP in chronic inflammatory diseases. Adv Exp Med Biol 2011; 691: 141-50.

Página deliberadamente en blanco

Sección 15

PECULIARIDADES DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS EN LA INFANCIA

EDITOR – VÍCTOR M. MARTÍNEZ-TABOADA

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

66

PECULIARIDADES DE LAS CONECTIVOPATÍAS EN LA INFANCIA

M.L. GÁMIR GÁMIR

CONTENIDO

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmune que se origina a partir de complejas alteraciones de la inmunidad innata y adaptativa. El curso clínico es muy variable, y hay diferencias en el perfil y gravedad de las manifestaciones clínicas cuando el diagnóstico se realiza en la edad pediátrica.

Epidemiología

La incidencia del LES pediátrico (LESp) es difícil de estimar debido a la escasez de estudios realizados en población infantil; se conoce que hasta un 20% de los casos de LES comienzan antes de los 20 años de edad. La prevalencia es mayor en niñas (4:1 y 8:1 antes y después de la pubertad, respectivamente). La incidencia y gravedad varían con la raza y son más altas en poblaciones asiáticas e hispanoamericanas.

Clasificación

No hay criterios específicos para el LESp, por lo que se aplican los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1982 revisados en 1997. Dichos criterios, validados en adultos, incluyen ciertas características, como el lupus discoide, que son raras en niños. Recientemente se han propuesto nuevos criterios de clasificación del grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), que incluyen manifestaciones clínicas y analíticas adicionales. Estos criterios se han evaluado en un estudio multicéntrico en pacientes con LESp y reflejan una sensibilidad mayor que los de ACR (91,6 y 76,6%, respectivamente), pero una especificidad menor (82,1 y 98,7%, respectivamente).

Manifestaciones clínicas

La forma de presentación del LESp es impredecible, habitualmente comienzan con un cuadro constitucional con importante compromiso del estado general, fiebre, aste-

nia, artralgias, pérdida de peso y adenopatías. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes cumple 4 de los 11 criterios ACR. Entre las manifestaciones más frecuentes destacan las hematológicas, las mucocutáneas, las osteomusculares, las renales y las neurológicas.

Manifestaciones hematológicas

Aparecen en prácticamente la totalidad de los casos. La anemia de trastornos crónicos es la más frecuente. La positividad del test de Coombs ocurre en el 30-40% de los casos, pero solo en un 10% se asocia a hemólisis. La trombocitopenia es frecuente al inicio. La leucopenia aparece en un 20-40% de los casos, y la linfopenia es más frecuente que la neutropenia. En caso de compromiso de 2 o 3 líneas celulares se debería considerar el síndrome de activación macrofágica, la infección por herpes virus (citomegalovirus) y la aplasia medular.

Manifestaciones mucocutáneas

Frecuentes al inicio, hasta en el 60-80% de los casos, especialmente la erupción malar y las úlceras orales.

Manifestaciones osteomusculares

Frecuentes al inicio y durante todo el curso de la enfermedad: artralgias, artritis y/o tenosinovitis. La artropatía de Jaccoud es excepcional.

Manifestaciones renales

Son una causa importante de morbimortalidad en niños. Aproximadamente el 50% de los pacientes con LESp tie-

TABLA 66.1

Fármacos utilizados para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico pediátrico

Fármaco	Indicaciones	Dosis habituales
AINE	■ Síntomas constitucionales leves ■ Manifestaciones osteomusculares ■ Pleuritis o pericarditis leves	■ En función del fármaco
Glucocorticoides	■ Síntomas sistémicos, manifestaciones cutáneas y osteomusculares, serositis	■ Prednisona 0,5-0,75 mg/kg/día v.o. ■ Serositis: 0,5-1 mg/kg/día v.o. (máximo 60 mg/día)
	■ Manifestaciones graves (renales o neurológicas)	■ Prednisona a dosis altas, hasta 2 mg/kg/día v.o. ■ Pulsos i.v. de MPD (10-30 mg/kg/día, máximo 1 g/día)
Hidroxicloroquina	■ La mayoría de las manifestaciones	■ 5-6 mg/kg/día, máximo 400 mg/día v.o.
Metotrexato	■ Manifestaciones cutáneas y osteomusculares ■ Agente ahorrador de glucocorticoides	■ 10-15 mg/m^2/semana v.o. o s.c., máximo 25 mg/semana ■ Asociar suplementos de folatos
Azatioprina	■ Nefritis lúpica clase III o IV, lupus neuropsiquiátrico leve ■ Agente ahorrador de glucocorticoides	■ 3 mg/kg/día, máximo 150 mg/día v.o.
MFM/AMF	■ Nefritis lúpica clase III o IV, lupus neuropsiquiátrico ■ Agente ahorrador de glucocorticoides cuando el metotrexato y la azatioprina fracasan o el paciente es intolerante	■ MFM: 1 g/m^2/día en 2 dosis v.o. ■ AMF: 720 mg/m^2/día en 2 dosis v.o. ■ Puede incrementarse en función de la tolerancia
Ciclofosfamida	■ Lupus neuropsiquiátrico grave ■ Nefritis lúpica clase III o IV, si la azatioprina y el MFM no son eficaces o el paciente es intolerante	■ Dosis estándar: iniciar con 500 mg/m^2; puede aumentarse hasta 1.000 mg/m^2, i.v. ■ Alternativamente, protocolo Eurolupus (véase Cap. 20) ■ Utilizar Mesna ■ Asegurar diuresis abundante
Ciclosporina	■ Nefritis lúpica clase V ■ Síndrome de activación macrofágica	■ 2-5 mg/kg/día en 2 dosis ■ Monitorizar valores y utilizar la dosis mínima eficaz para evitar toxicidad
Rituximab	■ Nefritis lúpica clase III o IV refractaria o en casos en los que hay contraindicación para los otros tratamientos	■ 375mg/m^2/semana x 4 dosis i.v.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AMF: ácido micofenólico; i.v.: intravenosos; MFM: micofenolato mofetil; MPD: metilprednisolona; s.c.: subcutánea; v.o.: vía oral.

ne afección renal y hasta un 80-90% la desarrolla en el primer año. Se asocia a anticuerpos anti-ADN. Los tipos histológicos más frecuentes, en orden decreciente, son: glomerulonefritis proliferativas (clases III y IV), glomerulonefritis mensangial (clase II), nefropatía membranosa (clase V), microangiopatía trombótica y glomerulonefritis focal.

Manifestaciones neurológicas

La más frecuente es la cefalea. Los adolescentes pueden presentar un deterioro académico progresivo, con aislamiento y depresión. Otras manifestaciones más graves incluyen crisis comiciales, corea, ictus, neuropatías craneales y encefalitis.

Manifestaciones cardiopulmonares

Las más comunes son las pleuritis y la pericarditis, y son raras la hemorragia alveolar, la neumonitis lúpica, el síndrome de pulmón encogido, la hipertensión pulmonar, la miocarditis, la endocarditis o la vasculitis coronaria.

Manifestaciones gastrointestinales

El dolor abdominal y la diarrea son las más frecuentes, así como la hepatoesplenomegalia. La pancreatitis lúpica es una manifestación rara (< 5%), pero con alta mortalidad.

Manifestaciones endocrinológicas

Hasta un 35% presenta anticuerpos antitiroideos y un 10-15% asocia hipotiroidismo.

Manifestaciones oftalmológicas

A diferencia de la artritis idiopática juvenil, la uveítis en el LESp es rara.

Serología

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos hasta en un 99% de los casos de LESp, por lo que su negatividad prácticamente lo excluye. Los anticuerpos anti-ADN y los anti-Sm se detectan en un 75 y un 50%, respectivamente.

Tratamiento

El objetivo terapéutico en el LESp es alcanzar la remisión tratando de minimizar al máximo el daño estructural. Los fármacos y regímenes de tratamiento no difieren de los de los adultos (tabla 66.1), pero el impacto de la enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento sobre el desarrollo físico y psicológico de los pacientes son diferentes, sobre todo el retraso del crecimiento, la osteoporosis y la alteración de la imagen corporal inducidas por la corticoterapia crónica. El incumplimiento terapéutico también es un aspecto importante en el LESp, sobre todo al llegar a la adolescencia.

Pronóstico

El pronóstico en el LESp ha mejorado de forma importante en las últimas décadas. La supervivencia actual a 10 años es mayor del 90%, comparable a la de los adultos con LES. Las principales causas de mortalidad en el LESp son las infecciones y los episodios hematológicos y, a largo plazo, las enfermedades cardiovasculares, que ocurren especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica. Las neoplasias secundarias son infrecuentes en el LESp.

Lupus neonatal (véase Cap. 26)

El lupus neonatal es un trastorno que ocurre en el 1-2% de los neonatos que experimentan el paso transplacentario de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB de origen materno. Su complicación más grave es el bloqueo auriculoventricular completo (15-30% de los casos), por lo que el seguimiento estrecho desde el inicio del embarazo y el diagnóstico precoz son prioritarios. También puede presentar una erupción fotosensible en cuero cabelludo y región periorbitaria, citopenias y hepatitis, que son reversibles. El tratamiento de la afectación cardíaca es controvertido, sobre todo el de las manifestaciones reversibles (bloqueos de 1.º y 2.º grados). Algunos autores proponen el uso de dexametasona o betametasona, pero se ha observado que no evitan el progreso a bloqueo completo, aunque no aparezca de forma inmediata y, en cambio, se añade la morbilidad asociada a la corticoterapia (hidrops fetal, insuficiencia adrenal). Se ha propuesto la administración de inmunoglobulinas intravenosas en fases tempranas de la gestación, aunque son necesarios más estudios. En lo que están de acuerdo la mayoría de autores es en el uso de hidroxicloroquina.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y episodios trombóticos, venosos y arteriales. La prevalencia de estos anticuerpos en el LESp es del 24-66%. Las trombosis venosas son más comunes que las arteriales y se asocian más con la presencia de anticoagulante lúpico. Dentro de las manifestaciones no trombóticas son frecuentes la trombocitopenia asociada a anemia hemolítica y/o leucopenia, las alteraciones vasculares (*livedo reticularis,* fenómeno de Raynaud) y neurológicas (corea, migraña, pérdida auditiva sensorial). El desarrollo de SAF catastrófico en niños es raro. Debe investigarse el factor V Leiden, ya que constituye la trombofilia adquirida más frecuente en la edad pediátrica. No se dispone de recomendaciones específicas

para el tratamiento del SAF pediátrico, por lo que se siguen las recomendaciones desarrolladas para adultos.

ESCLERODERMIA PEDIÁTRICA

La esclerodermia pediátrica comprende 2 grupos principales de entidades clínicas: la esclerosis sistémica juvenil (ESJ) y la esclerodermia localizada juvenil (ELJ) (tabla 66.2). Aunque ambas comparten una fisiopatología común, que se caracteriza por una fase inflamatoria inicial asociada a activación endotelial, seguida por una fase tardía fibrótica, con evidencia de colagenización tisular, sus manifestaciones clínicas y pronóstico difieren.

Esclerosis sistémica juvenil

La ESJ es una enfermedad autoinmune multisistémica, que se caracteriza por engrosamiento y endurecimiento simétrico de la piel asociado a cambios fibróticos en órganos internos. Aunque es rara en niños, representa una de las enfermedades reumatológicas pediátricas más graves.

Epidemiología

Menos del 5% de los casos de ES se inicia antes de los 16 años de edad y se estima que la incidencia anual de ESJ es de 1 caso por millón de niños. La edad media de inicio de los síntomas es 8,1 años, y el pico de incidencia ocurre entre los 10 y 16 años. Hay un retraso del diagnóstico en promedio de 1,9 a 2,8 años. Su frecuencia en niñas es 4 veces mayor que en niños y no presenta una clara predilección racial.

Clasificación

En 2007, la Paediatric Rheumatology European Society (PReS), el ACR y la European League Against Rheumatism (EULAR) desarrollaron nuevos criterios de clasificación específicos para la ESJ (cuadro 66.1). Según estos criterios un paciente menor de 16 años puede ser clasificado como ESJ si cumple el criterio mayor (esclerosis/induración proximal) y, al menos, 2 de los 20 criterios menores, agrupados en 9 categorías; con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96% están pendientes de validación en estudios prospectivos.

Manifestaciones clínicas

De comienzo insidioso, el fenómeno de Raynaud (fR) es el síntoma de presentación hasta en un 70% de los casos, con infartos digitales en un 10% de estos. El segundo síntoma inicial más frecuente (40%) es la induración cutánea proximal. Durante la evolución de la enfermedad, el fR y la induración cutánea continúan siendo las manifestaciones más frecuentes (84%), seguidas por las respiratorias (42%), gastrointestinales (30%), articulares (27%) y cardíacas (15%). El compromiso renal y el neurológico son raros, el 5 y el 3% de los casos, respectivamente. Hasta un 29% de los casos presenta síndromes de "solapamiento" con poli/dermatomiositis. La interpretación del patrón de la capilaroscopia (alterado en un 50%) exige cautela por la edad de los pacientes.

TABLA 66.2

Entidades comprendidas dentro del espectro de la esclerodermia pediátrica

Entidad	Características clínicas
	Esclerosis sistémica juvenil
Forma cutánea difusa	Engrosamiento extenso y rápidamente progresivo (que afecta a la piel de la zona proximal a los codos y rodillas), asociado a compromiso visceral temprano (pulmón, corazón, riñón). Forma más frecuente en la infancia
Forma cutánea limitada	Engrosamiento restringido no progresivo de la piel (limitado a la zona distal de las extremidades), asociado a compromiso visceral tardío (hipertensión pulmonar, malabsorción). Infrecuente en la infancia
Síndromes de solapamiento	Con características de otras conectivopatías como LES o la DM
	Esclerodermia localizada juvenil
Esclerodermia lineal	**Tronco/extremidades:** induración lineal que afecta a dermis, tejido subcutáneo y, ocasionalmente, al músculo y hueso subyacentes **Cabeza:** induración lineal que afecta a la cara y/o al cuero cabelludo, comprometiendo algunas veces al músculo y hueso subyacentes (*coup de sabre*), o atrofia hemifacial progresiva (síndrome de Parry-Romberg)
Morfea circunscrita	**Superficial:** zona de induración circunscrita limitada a la dermis y epidermis, con alteración de la pigmentación y halo eritematoso. Pueden ser únicas o múltiples **Profunda:** zona de induración circunscrita que afecta a piel y tejido subcutáneo (ocasionalmente limitadas solo a este último) y que se extiende hacia la fascia y el músculo. Pueden ser únicas o múltiples
Morfea generalizada	Induración de la piel, inicialmente en forma de placas (4 o más, > 3 cm), que se hacen confluyentes y afectan de 2 a 7 áreas anatómicas
Morfea panesclerótica	Afección circunferencial de una extremidad, que se extiende a piel, tejido subcutáneo, músculo y hueso. Puede afectar otras partes del cuerpo, pero sin comprometer órganos internos
Morfea mixta	Combinación de 2 o más de los tipos anteriores

DM: dermatomiositis; LES: lupus eritematoso sistémico.

CUADRO 66.1

CRITERIOS CLASIFICATORIOS PRELIMINARES PARA LA ESCLEROSIS SISTÉMICA JUVENIL

CRITERIO MAYOR

- Esclerosis/induración de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas

CRITERIOS MENORES

- Piel:
  - Esclerodactilia
- Vasculopatía:
  - Fenómeno de Raynaud
  - Anormalidades capilaroscópicas
  - Úlceras digitales
- Gastrointestinales:
  - Disfagia
  - Reflujo gastroesofágico
- Renales:
  - Crisis renales
  - Hipertensión arterial de reciente aparición
- Cardíacos:
  - Arritmias
  - Insuficiencia cardíaca
- Respiratorios:
  - Fibrosis pulmonar (tomografía computarizada de alta resolución/radiografía)
  - Disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono
  - Hipertensión pulmonar
- Osteoarticulares:
  - Roces tendinosos por fricción
  - Artritis
  - Miositis
- Neurológicos:
  - Neuropatía
  - Síndrome del túnel del carpo
- Serología:
  - Anticuerpos antinucleares
  - Anticuerpos específicos de esclerosis sistémica (anticentrómero, anti-Scl70, antifibrilarina, anti-PM-Scl, anti-ARN polimerasa I o III)

Diferencias entre la esclerosis sistémica juvenil y la del adulto

Los pacientes con ESJ presentan generalmente la forma difusa de la enfermedad; no obstante, el compromiso visceral en el momento del diagnóstico es significativamente menor en relación con los adultos. Esta diferencia se hace menos evidente durante el seguimiento, con excepción de la afección pulmonar intersticial, la dismotilidad esofágica, el compromiso renal y la hipertensión arterial, que son menos frecuentes en niños. La artritis y la miositis son más comunes en este último grupo. En la ESJ hay una alta prevalencia de ANA (81-97%); los anticuerpos antitopoisomerasa I y los anticuerpos anticentrómero se detectan en un 28-30% y 7-8%, respectivamente; un 30% de los casos no presenta anticuerpos específicos de ES.

Tratamiento

La guía desarrollada por el EULAR, Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), para el tratamiento de la ES ha sido analizada por un panel de 18 expertos en ESJ y se ha alcanzado un consenso mayor del 85% para 9 de sus 14 recomendaciones (tabla 66.3).

Esclerodermia localizada juvenil

La ELJ, también conocida como morfea, comprende un grupo de trastornos que afectan primariamente a la piel y al tejido subcutáneo. Su forma de presentación es diversa y varía desde pequeñas placas a lesiones fibróticas extensas, que pueden causar limitación funcional significativa y alteraciones estéticas.

Epidemiología

A pesar de que la ELJ es relativamente infrecuente, es mucho más común que la ESJ, siendo la relación de 10:1. Presenta una ligera predilección por el sexo femenino (relación entre niña y niño de 2,4:1) y la edad media de inicio es a los 7,3 años.

Clasificación

La ELJ comprende varias entidades que se clasifican en función del patrón y la profundidad de las lesiones. El sistema actual de clasificación, los criterios de Padua, incluye 5 tipos (tabla 66.2).

Manifestaciones clínicas

La forma más frecuente es la esclerodermia lineal, que representa el 50-60% de los casos. A pesar de que se ha considerado durante mucho tiempo que la EL es una enfermedad limitada a la piel, actualmente se sabe que las manifestaciones extracutáneas son frecuentes en estos trastornos. En un estudio multicéntrico de 750 niños con ELJ se encontraron alteraciones articulares en el 19%, hallazgos neurológicos y oculares (incluyendo uveítis) en el 5%, fR en el 2,1% y otros trastornos autoinmunes como tiroiditis en el 2%. Con menor frecuencia se detectaron alteraciones gastrointestinales, respiratorias y renales (menos del 2%). Hasta en un 25% de los casos con compromiso neurológico, ocular o articular, estas alteraciones no se encontraban en relación directa con la zona de afección cutánea, por lo que, actualmente, la ELJ se considera como una enfermedad sistémica. Se han descrito ANA y anticuerpos antitopoisomerasa I positivos en un 42,3 y 2-3% de los casos, respectivamente.

TABLA 66.3

Recomendaciones EUSTAR (Scleroderma Trials and Research Group)/EULAR (European League Against Rheumatism) aceptadas preliminarmente por la PReS (Paediatric Rheumatology European Society) para el tratamiento de la esclerosis sistémica juvenil

Recomendación	Nivel de recomendación
Vasculopatía digital asociada a la ES (fR, úlceras digitales)	
Un metaanálisis de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos y otro metaanálisis de los prostanoides demuestran que nifedipino e iloprost i.v. reducen la frecuencia y gravedad de los ataques de fR asociados a ES	A
Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (nifedipino) deberían considerarse como tratamientos de primera línea del fR asociado a ES, y el iloprost i.v., u otros prostanoides i.v. disponibles, para el fR grave en estos pacientes	A
Dos ECR indican que los prostanoides i.v. (particularmente iloprost) son eficaces para la cicatrización de las úlceras digitales en pacientes con ES. Los prostanoides i.v. (en particular iloprost) deberían de considerarse en el tratamiento de úlceras digitales activas en pacientes con ES	A
Compromiso cutáneo asociado a la ES	
Dos ECR han demostrado que metotrexato mejora el *skin score* en la ES difusa temprana. No se ha establecido si tiene efectos positivos en otras manifestaciones viscerales	A
Enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES	
Dos ECR de alta calidad demuestran que, a pesar de su conocida toxicidad, la ciclofosfamida se debería considerar para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES	A
Crisis renales esclerodérmicas	
A pesar de la carencia de ECR, los expertos consideran que los IECA deberían utilizarse en el tratamiento de las crisis renales esclerodérmicas	C
Cuatro estudios retrospectivos sugieren que los glucocorticoides se asocian con un riesgo aumentado de crisis renales esclerodérmicas. En los pacientes que reciben estos fármacos se deberían monitorizar cuidadosamente la presión arterial y la función renal	C
Enfermedad gastrointestinal asociada a ES	
A pesar de la carencia de ECR específicos, los expertos consideran que los IBP deberían usarse para la prevención del reflujo gastroesofágico asociado a ES, las úlceras y las estenosis esofágicas	B
A pesar de la carencia de ECR específicos, los expertos consideran que los fármacos procinéticos deberían usarse para el tratamiento de las alteraciones de la motilidad sintomáticas asociadas a ES (disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, saciedad precoz, distensión, seudoobstrucción, etc.)	C
A pesar de la carencia de ECR específicos, los expertos consideran que los ciclos de antibióticos pueden ser útiles cuando la malabsorción se debe a sobrecrecimiento bacteriano	D

ECR: ensayo clínico aleatorizado; ES: esclerosis sistémica; fR: fenómeno de Raynaud; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; i.v.: intravenosos.

Tratamiento

La ELJ se comporta habitualmente como una entidad benigna y autolimitada, con mínimo riesgo de progresión a ESJ. Sin embargo es importante tener en cuenta, además de las implicaciones estéticas, la potencial discapacidad que pueden producir sus manifestaciones extracutáneas, como las alteraciones oculares y ortopédicas, para poder intervenir precozmente con terapias antiinflamatorias y otras medidas que minimicen el riesgo de secuelas. No hay guías de tratamiento específicas para la ELJ debido a que se carece de ensayos clínicos, por lo que se utilizan fármacos que han demostrado alguna eficacia en estudios piloto y series de casos, dentro de los que se incluyen los glucocorticoides tópicos, intralesionales o sistémicos, calcipotriol, tacrolimus tópico, hidroxicloroquina, sulfasalazina, d-penicilamina, interferón-γ, metotrexato, micofenolato mofetil y fototerapia con UVA.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad autoinmune, potencialmente grave, que afecta primariamente a la musculatura proximal y la piel. A diferencia

de los adultos con dermatomiositis, los niños con DMJ desarrollan con mayor frecuencia complicaciones secundarias al proceso de vasculopatía subyacente, como erupción cutánea grave, calcinosis, ulceraciones cutáneas y gastrointestinales.

Epidemiología

La incidencia estimada de DMJ se encuentra entre 0,8 y 4,1 por millón de niños. Constituye la miopatía inflamatoria más frecuente en la edad pediátrica, ya que la polimiositis y la miositis por cuerpos de inclusión son infrecuentes en esta etapa. La asociación con neoplasias es rara en niños. La relación entre niña y niño es de 3:1 y la edad media de inicio de los síntomas es a los 7 años, aunque un 25% inicia antes de los 5 años. Las diferencias en la distribución racial son menores que en adultos.

Clasificación

Los criterios de Bohan y Peter continúan siendo hoy los más utilizados para el diagnóstico de la DMJ. Estos criterios incluyen: debilidad proximal simétrica, exantema cutáneo característico, enzimas musculares elevadas, biopsia muscular diagnóstica y electromiograma con hallazgos de miopatía inflamatoria sin neuropatía (véase Cap. 70, tabla 70.5). Su sensibilidad y especificidad en niños varían del 45 al 90%. En el año 2006, un consenso internacional promovido por la Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) propuso nuevos criterios específicos para la DMJ, pendientes de validación prospectiva, que incluían además hallazgos capilaroscópicos, resonancia magnética, anticuerpos específicos de miositis y marcadores de activación inmune (cuadro 66.2).

CUADRO 66.2

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS PARA LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL POR LA NETWORK FOR JUVENILE DERMATOMYOSITIS Y LA PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL TRIALS ORGANIZATION (PRINTO)

- Debilidad muscular proximal
- Exantema cutáneo característico
- Enzimas musculares elevadas:
  - Aldolasa
  - Creatincinasa
  - Transaminasas
  - Lactato deshidrogenasa
- Cambios miopáticos en el electromiograma
- Cambios típicos de miositis en la biopsia muscular
- Alteraciones probatorias de miopatía infamatoria por resonancia magnética
- Otros:
  - Hallazgos capilaroscópicos
  - Antígeno relacionado con el factor VIII (von Willebrand)
  - Ecografía muscular
  - Calcinosis
  - Neopterina
  - Disfagia
  - Disfonía
  - Mialgia
  - Anticuerpos específicos de miositis
  - Biopsia de piel
  - Ulceraciones cutáneas

Manifestaciones clínicas

La DMJ comienza habitualmente de forma insidiosa con síntomas constitucionales, fiebre, debilidad muscular y erupción cutánea, que preceden al diagnóstico en 3-6 meses. La enfermedad puede seguir un curso unifásico (que remite en 2-3 años y ocurre en el 37-60% de casos), policíclico (con períodos de remisión y recaídas) o crónico. Las pápulas de Gottron y el eritema en heliotropo aparecen hasta en el 100% de los casos y el exantema en zonas fotosensibles hasta en un 73% (fig. 66.1). El compromiso muscular, principalmente en forma de debilidad proximal, aparece en un 95%. Los síntomas digestivos también son frecuentes e incluyen disfagia, dolor abdominal y sangrado digestivo secundario a la vasculopatía. El compromiso cardíaco (miocardiopatía, arritmias) y la enfermedad pulmonar intersticial son raros en la DMJ, pero son causas importantes de mortalidad. La calcinosis es mucho más frecuente que en adultos, ocurriendo en un 20-40% de los casos (fig. 66.1). La lipodistrofia, que se caracteriza por la pérdida progresiva de la grasa subcutánea y visceral, es una complicación metabólica que se asocia a la DMJ hasta en un 10-14%.

Los anticuerpos específicos de miositis tradicionales (anti-Jo1, anti-Mi2, anti-SRP) se detectan en menos del 10% de los pacientes con DMJ. Sin embargo parecen asociarse con fenotipos clínicos definidos. Los nuevos anticuerpos asociados, anti-TIF1 (antip155/140) y anti-NXP2 (antip140) están presentes hasta en un 40% de los pacientes con DMJ. Aunque los anti-TIF1 (α y γ) son marcadores de dermatomiositis asociada a neoplasia en adultos, no parecen relacionarse con un incremento del riesgo de cáncer en niños.

Tratamiento

La base del tratamiento de la DMJ en el momento del diagnóstico continúa siendo los glucocorticoides y el metotrexato. Otros fármacos como la hidroxicloroquina, la azatioprina, el micofenolato mofetil y las inmunoglobulinas intravenosas ayudan a disminuir los síntomas



FIGURA 66.1 ■ **Manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis juvenil.** A) Pápulas de Gottron y eritema periungueal. B) Erupción facial fotosensible. C) Eritema en heliotropo y telangiectasias en párpados. D) Calcinosis en codos.

cutáneos. La ciclosporina, a dosis adecuadas, en fases iniciales de la calcinosis puede ayudar a su resolución, aunque una vez que está establecida se han ensayado varios fármacos con resultados variables. Se han descrito efectos positivos con el uso de antagonistas del TNF (infliximab, etanercept) y anti-CD20 (rituximab).

Pronóstico

El pronóstico de la DMJ ha mejorado considerablemente. La supervivencia actual a largo plazo es superior al 95%. Sin embargo continúa teniendo una importante morbilidad. La capacidad funcional es normal-buena en un 65-80% de los casos, desarrollando algún grado de discapacidad secundaria a atrofia muscular y/o contracturas articulares en un 25-30% y por calcinosis en un 12-40% de los casos; la discapacidad completa se produce en el 5% de los casos. La morbilidad cardiovascular es un aspecto importante a tener en cuenta en la DMJ, ya que se ha descrito una presencia significativamente mayor de lesiones ateroscleróticas en pacientes adultos que fueron diagnosticados de DMJ en la infancia, comparándolos con controles similares en edad e índice de masa corporal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley C. Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th ed. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2011.

Foeldvari I. Update on pediatric systemic sclerosis: similarities and differences from adult disease. Curr Opin Rheumatol 2008; 20: 608-12.

Huber A, Feldman BM. An update on inflammatory myositis in children. Curr Opin Rheumatol 2013; 25: 630-5.

Kagen LJ. The Inflammatory Myopathies. New York, Humana Press, 2009.

Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. Pediatr Rev 2012; 33: 62-73.

Zulian F, Cuffaro G, Sperotto F. Scleroderma in children: an update. Curr Opin Rheumatol 2013; 25: 643-50.

67

PECULIARIDADES DE LAS VASCULITIS EN LA INFANCIA

C. MODESTO CABALLERO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis en el niño constituyen un complejo grupo de enfermedades reumáticas de naturaleza multisistémica que, con frecuencia, requieren de la intervención de un equipo multidisciplinar para su correcto diagnóstico y tratamiento. Como ocurre en la edad adulta, la inflamación vascular puede ser secundaria a infección, enfermedad tumoral, fármacos y otras enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso o la dermatomiositis. Sin embargo, las vasculitis primarias son relativamente frecuentes en la infancia y a ellas nos vamos a referir más detenidamente.

Las 2 entidades más comunes, la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y la enfermedad de Kawasaki (EK), son enfermedades bien conocidas por los pediatras, ya que constituyen un motivo frecuente de consulta en urgencias. Dado que estas entidades siguen un curso benigno en la mayoría de pacientes, considerándolas en su conjunto, su cronicidad y el deterioro a largo plazo son menores en el niño que en el adulto. Sin embargo hay que tener en cuenta que todas las vasculitis del adulto pueden presentarse en el niño (con excepción de la arteritis de Horton). Podríamos decir que lo frecuente en el niño es raro en el adulto (PSH y EK) y lo frecuente en el adulto es raro o muy raro en el niño.

CLAVES DIAGNÓSTICAS DE LAS VASCULITIS EN LA INFANCIA

Debido a que las vasculitis más frecuentes en niños son casi exclusivas de este grupo de edad (si bien pueden presentarse ocasionalmente en la edad adulta) y a que vasculitis más propias de la edad adulta, como la panarteritis nodosa (PAN) o la granulomatosis con poliangeítis (Wegener), tienen un comienzo y evolución diferentes en los niños, no parecía apropiado utilizar los criterios de clasificación y diagnóstico establecidos para adultos a pacientes en edad pediátrica. Por este motivo, el grupo de pediatras reumatólogos expertos de la Pediatric Rheumatology European Society (PReS), tras un cuidadoso trabajo para garantizar la validez de los resultados, publicaron criterios diagnósticos específicamente aplicables en la edad pediátrica para las diversas vasculitis. Hay 2 versiones, la primera del año 2006 y la segunda de 2010. En el cuadro 67.1 se recogen los criterios de las 2 entidades más frecuentes en la infancia: PSH y EK,

CUADRO 67.1
CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS MÁS FRECUENTES EN LA INFANCIA

PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH

Púrpura palpable (criterio necesario) de predominio en las extremidades inferiores junto con, al menos, 1 de los 4 criterios siguientes:

- Dolor abdominal
- Biopsia cutánea o renal mostrando depósito de IgA
- Artritis o artralgia
- Afectación renal (hematuria y/o proteinuria)

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Fiebre persistente de, al menos, 5 días de evolución (criterio necesario) más 4 de los siguientes 5 criterios:

- Conjuntivitis bulbar, no exudativa, bilateral
- Cambios en la cavidad oral y labios
- Linfadenopatía cervical (> 1,5 cm de diámetro habitualmente)
- Exantema polimorfo
- Cambios en la parte distal de las extremidades: eritema, edema, descamación periungueal

Para el resto de vasculitis, el grupo EULAR/PReS/PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organization) estableció los criterios pediátricos, ya que aplicando los criterios del American College of Rheumatology (ACR) muchos de los niños considerados como afectados por alguna de estas entidades, según los expertos, no hubiesen podido ser diagnosticados. Así, si comparamos los criterios ACR para la PAN con la primera clasificación del grupo PReS, las diferencias más notables son: *a)* en la vasculitis pediátrica se hace mayor hincapié en la importancia de los síntomas sistémicos, y *b)* el daño de casi cualquier órgano se puede considerar a la vez como parte de la enfermedad y como criterio diagnóstico de esta (afectación gastrointestinal, cardíaca, pulmonar o del sistema nervioso central). Ambas tienen en común que el daño vascular tiene que haber sido valorado de forma objetiva por angiografía (angiorresonancia magnética o angiografía convencional) o bien por biopsia.

En la clasificación PReS del año 2010, se sigue manteniendo que el daño vascular tiene que haber sido demostrado objetivamente, pero entre los otros criterios necesarios para el diagnóstico (afectación de piel, mialgias, hipertensión, neuropatía periférica o afectación renal) haría falta la presencia de tan solo uno de ellos para poder establecer el diagnóstico de PAN con una sensibilidad del 90% y una especificidad > 99%. La clasificación del año 2010 deja aún más claro que, en niños, el espectro de afectación orgánica puede ser más amplio que en adultos, sin que esto impida que, mediante la aplicación de los citados criterios, podamos llegar al diagnóstico correcto.

Como apuntábamos anteriormente para la PAN y también para las otras vasculitis el componente sistémico es muy importante en la edad pediátrica. No podemos pensar que haya, sin tratamiento, períodos libres de enfermedad en el caso de la PAN, Wegener o Takayasu. De modo similar, los pacientes con EK se caracterizan por una marcada irritabilidad junto con la fiebre al inicio de la enfermedad, como veremos. Podríamos así decir que, en las vasculitis, incluso en las de curso más benigno, el niño impresiona de "enfermo".

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de vasculitis en el niño puede resultar difícil, ya que otras muchas enfermedades pediátricas, sobre todo infecciones virales, cursan también con fiebre y exantema, síntomas característicos en prácticamente todas las vasculitis. En el cuadro 67.2 se hace un resumen de los principales puntos de la historia clínica, exploración, datos de laboratorio y pruebas de imagen a realizar ante la sospecha de una de estas entidades. Aunque el cuadro 67.2 resuma todos los procedimientos a seguir, siguen siendo la historia clínica y la exploración física los campos más importantes en la aproximación diagnóstica.

La exploración de la piel puede darnos, por sí misma, la clave del diagnóstico. Así, por ejemplo, en la PSH la lesión habitual y que debe estar presente para poder hacer el diagnóstico es una púrpura palpable. Estas lesiones (fig. 67.1) son muy características y difíciles de confundir con un exantema morbiliforme, por ejemplo, precisamente porque deben ser palpables. Lo mismo ocurre con la *livedo reticularis* o los nódulos subcutáneos de la PAN. Sin embargo, el exantema de la EK remeda al que puede aparecer en infecciones virales como la mononucleosis infecciosa, citomegalovirus o parvovirus B19. En este caso, el cuadro clínico completo lleva al diagnóstico, siendo la piel solo una de las claves para llegar a él*.

* Dadas las limitaciones de este manual no se han podido incorporar imágenes en color. Ejemplos de los hallazgos característicos de la PSH o la EK pueden verse con reproducciones en color en diversa páginas web introduciendo las palabras clave.

CUADRO 67.2
APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

HISTORIA CLÍNICA
- Inicio síntomas
- Infecciones recientes
- Fármacos
- Historia familiar detallada (enfermedades autoinmunes)

EXPLORACIÓN
- Hallazgos cutáneos: exantema, nódulos, púrpura, ulceraciones, *livedo,* microinfartos
- Presión arterial en las 4 extremidades
- Búsqueda de posibles aneurismas periféricos
- Exploración neurológica
- Fondo de ojo
- Capilaroscopia

LABORATORIO
- Hemograma
- Reactantes de fase aguda (VSG, PCR)
- Enzimas hepáticas
- Función renal
- Sedimento urinario
- ANA, ANCA
- Complemento (C3,C4, CH50)

IMAGEN
- Angio-TC
- Angio-RM
- Arteriografía convencional
- PET-scan

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; PCR: proteína C reactiva; PET-scan: *positron emission tomography* (con rastreo); RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Púrpura de Schönlein-Henoch

Es la vasculitis más frecuente en la raza blanca, siendo solo ocasional en afroamericanos y con un máximo de incidencia en la raza asiática. Así, los datos sobre la incidencia anual varían desde 6,2 a 70,3 casos por 100.000 niños menores de 17 años (en adultos la incidencia se sitúa alrededor de 1/100.000). Se presenta con mayor frecuencia en invierno y primavera, lo que ha hecho pensar en el papel patogénico de las infecciones como causa o desencadenante de la enfermedad, entre ellos *Streptococcus* betahemolítico del grupo A, *Staphylococcus aureus*, micoplasma, virus influenza, parainfluenza, Epstein-Barr, adenovirus y parvovirus. Las infecciones darían lugar a un aumento en la producción de inmunoglobulinas, en este caso de IgA, que forma complejos antígeno-anticuerpo y se deposita en las paredes de los vasos de pequeño calibre activando la vía alternativa del complemento. Este es el comienzo de una cascada inflamatoria que lleva a la afectación de múltiples órganos y sistemas. La experiencia clínica dice que el agente detonante en cada una de las "epidemias" anuales de PSH debe ser importante en cuanto a la virulencia y, por tanto, el pronóstico a largo plazo de la enfermedad, lo que determina que en algunos años se den más casos con un número alto de rebrotes y una mayor tasa de complicaciones.

La presentación clásica incluye púrpura en extremidades inferiores, artritis, dolor abdominal y afectación renal. La púrpura, petequias y zonas equimóticas afectan predominantemente a extremidades inferiores y nalgas, pero pueden verse lesiones en brazos, cara y pabellones auriculares. Puede ser precedida por un exantema maculopapular o urticarial que desaparece en unas 24 h para dar paso a las lesiones características. Ocasionalmente pueden verse bullas, lesiones necróticas y hematomas profundos.

La artritis afecta al 70% de los niños y constituye el primer síntoma en una cuarta parte de los pacientes. Afecta de forma más frecuente a rodillas y tobillos, de forma simétrica; no es destructiva y no es migratoria. Los síntomas gastrointestinales están presentes en un 50-75% de los niños en forma de: *a)* dolor abdominal, *b)* hemorragia digestiva, y *c)* invaginación intestinal. La hemorragia puede ser microscópica o macroscópica, en forma de sangre roja o parcialmente digerida, mezclada con las heces. De nuevo, estos síntomas digestivos pueden aparecer antes que las lesiones cutáneas características, por lo que la PSH es una de las entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del abdomen agudo en niños. Endoscópicamente pueden verse lesiones petequiales, equimóticas o ulceradas en antro gástrico, ciego, íleon y colon; las lesiones ileales son las que comportan mayor gravedad.

La afectación renal se da en un 20-60% de los niños y la hematuria microscópica es el hallazgo más frecuente. Si el riñón se afecta, lo hará antes de las 6 semanas en la mayor parte de los casos y hasta en el 97% antes de los 6 meses tras el primer brote de enfermedad. Se produce una curación espontánea en la mayoría de los niños, aunque en el 5% la enfermedad puede progresar hacia el fracaso renal. La proteinuria y la hematuria persistentes y el número de brotes son marcadores de mal pronóstico para la enfermedad renal asociada a la púrpura. Manifestaciones menos frecuentes son: edema de partes blandas (escroto, párpados, manos o zona sacra), hemorragia pulmonar, accidente cerebrovascular o cambios en el estado de conciencia.

Entre las entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial están: la vasculitis por hipersensibilidad, la enfermedad de Crohn, la púrpura trombótica



FIGURA 67.1 ■ A) y B) Lesiones extensas de púrpura palpable. C) Irritabilidad y cambios orales en enfermedad de Kawasaki (EK). D) Exantema maculopapular difuso en EK. E) Hidrops de la vesícula biliar. F) Descamación en "guante" en la fase de convalecencia en la EK.

trombocitopénica, el síndrome hemolítico urémico y la endocarditis infecciosa.

Fue descrita por primera vez en Japón en 1967. Su incidencia es mayor en los países de Asia, hasta llegar a 218,6 casos/100.000 niños menores de 5 años, con un pico de presentación entre los 6 y 11 meses. La incidencia estimada en España, a raíz de un estudio realizado en el Hospital Infantil La Paz, es de 15,1/100.000 niños menores de 5 años. En cambio, esta vasculitis tan común en la edad pediátrica apenas si se da en adultos.

Enfermedad de Kawasaki

La EK cursa en tres fases: *a)* aguda, febril, que dura unos 14 días; *b)* subaguda, con una duración de 2 a 4 semanas, y *c)* de convalecencia, que puede prolongarse de meses a años. En la fase aguda, la fiebre, que debe estar presente al menos 5 días, es con frecuencia persistente y alta (más de 38,5 ºC) y no responde al tratamiento antitérmico habitual ni a antibióticos (cuadro 67.1). Los síntomas que la acompañan pueden no estar presentes al inicio de esta o presentarse todos en un mismo momento, por lo que es importante revaluar al niño que presenta fiebre persistente en busca de los signos guía. Independientemente de la intensidad de la fiebre, el niño está especialmente irritable. La irritabilidad constituye un signo clínico útil, ya que su presencia es especialmente característica de esta entidad, si bien puede ser difícil su valoración por las características especiales de cada niño. Probablemente refleja la existencia de una meningitis aséptica.

La conjuntivitis no exudativa, bilateral, que afecta más a la conjuntiva que recubre la esclerótica que a la que se adhiere a la parte interna de los párpados está presente en el 85% de los niños. Otros síntomas oculares incluyen uveítis anterior, queratitis, papiledema, opacidades en el vítreo y hemorragias subconjuntivales. Los cambios en la mucosa oral comprenden inflamación de toda la mucosa oral, sequedad y fisuración de los labios y lengua aframbuesada. El exantema es otro de los síntomas prácticamente constante. La forma más común es la erupción maculopapular generalizada, pero puede adoptar otras muchas formas con excepción de lesiones vesiculosas o bullosas. Característicamente, las lesiones confluyen y se intensifican en la región perineal. La adenopatía cervical es el criterio diagnóstico que encontramos con menor frecuencia, presente solo en un 25% de los casos. En la fase aguda, además de los síntomas que constituyen los criterios diagnósticos, puede haber afectación cardíaca en forma de valvulitis, miocarditis o pericarditis, artritis o artralgias, molestias gastrointestinales, rinorrea, tos, otitis media, uretritis, distensión

de la vesícula biliar, parálisis facial, gangrena periférica y síndrome de activación macrofágica (fig. 67.1) (véase Cap. 64).

En la fase subaguda, hasta en un 68% de los niños aparece descamación de palmas y plantas (en guante o en calcetín), muchas veces siguiendo a la inflamación de manos y pies durante la fase aguda. En los pacientes no tratados, la aparición de aneurismas coronarios se da hasta en un 20% de los casos. Otros territorios que pueden presentar la misma complicación son las arterias renales, las axilares y la ilíacas.

Algunas enfermedades frecuentes en la edad pediátrica pueden asemejarse a la EK, sobre todo infecciones virales y bacterianas: Epstein-Barr, adenovirus, echovirus, sarampión o escarlatina. Como enfermedades reumatológicas a tener en cuenta tendríamos la artritis idiopática juvenil sistémica y la PAN.

MANEJO CLÍNICO INICIAL. PECULIARIDADES DEL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS EN EDAD PEDIÁTRICA

En los apartados anteriores hemos visto que las vasculitis más frecuentes en la infancia son entidades que, si bien pueden complicarse en la fase aguda o en la convalecencia, tienen en general buen pronóstico. En la PSH, las medidas de soporte para mejorar el estado general del niño, junto con reposo relativo, es el único tratamiento a prescribir en la mayoría de los casos. El uso de corticoides es controvertido. En los niños con dolor abdominal intenso, el tratamiento con prednisona a dosis de 2 mg/kg/día en pauta descendente ayuda a controlar los síntomas y acorta su duración. En un metaanálisis de 15 estudios de pacientes con PSH tratados en el momento del diagnóstico con corticoides frente a otro grupo que recibió solamente tratamiento de soporte, se puso de manifiesto que el tratamiento corticoide reduce significativamente el tiempo medio de resolución del dolor abdominal y la posibilidad de enfermedad renal a largo plazo. Esta acción preventiva de la enfermedad renal no se confirmó en un estudio prospectivo ulterior. En los casos en los que hay complicaciones que ponen en riesgo la vida del niño, como el fracaso renal agudo, se ha utilizado plasmaféresis seguida de ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina.

En el caso de la EK, el tratamiento se ha podido consensuar gracias a la constatación, pocos años después de su descripción, de que el tratamiento con gammaglobulina intravenosa (IVIG) en dosis única (2 g/kg intravenosos) reducía el riesgo de aneurisma coronario de un 20-2%. Este es el tratamiento recomendado por la American Heart Association, asociado a ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 80-100 mg/kg/día hasta 48 h después de la desaparición de la fiebre. La utilización de AAS ha sido objeto de diversas publicaciones, ya que no constituye una práctica establecida en Japón y no se ha probado en ningún estudio prospectivo que reduzca el riesgo de enfermedad coronaria. En los pacientes en los que la fiebre no responda a una primera dosis de IVIG se recomienda una segunda perfusión utilizando la misma dosis. Si la fiebre no cede, y con ella el estado inflamatorio, se puede plantear la utilización de corticoides y/o agentes anti-TNF-α.

En las otras vasculitis, los fármacos utilizados en edad pediátrica son los mismos que se utilizarían en el adulto. Es evidente que el reumatólogo pediatra sabe que utiliza fármacos inmunomoduladores que van a tener especial efecto sobre células en rápida división. De aquí que se busquen alternativas terapéuticas y se intenten utilizar lo menos posible fármacos como la ciclofosfamida, por su alta toxicidad. Aun así, debido a que las manifestaciones de la enfermedad pueden ser muy graves (p. ej., síndrome renopulmonar, afectación del sistema nervioso central), el beneficio inmediato del tratamiento puede ser superior a su posible daño ulterior. Fármacos menos tóxicos como metotrexato, azatioprina y micofenolato se utilizan en las fases de mantenimiento y generalmente se toleran bien, con pocos efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Brogan P, Bagga A. Leucocytoclastic vasculitis. En: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th ed. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2011; 483-97.

Martínez Ruiz M, Del Castillo Martín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, De José Gómez MI, Martínez Cortés F, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. An Pediatr (Barc) 2003; 59: 323-7.

Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010; 69: 798-806.

Scuccimarri R. Kawasaki disease. Pediatr Clin N Am 2012; 59: 425-45.

Sohagia AB, Gunturu SG, Tong TR, Hertan HI. Henoch-Schönlein purpura. A case report and review of the literature. Gastroenterol Res Pract 2010; 2010: 597648.

Weiss PF. Pediatric vasculitis. Pediatr Clin N Am 2012; 59: 407-23.

Página deliberadamente en blanco

Sección 16

OTROS ASPECTOS DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

EDITOR – ÍÑIGO RÚA-FIGUEROA FERNÁNDEZ DE LARRINOA

CAPÍTULOS

Página deliberadamente en blanco

68

ELEMENTOS DE EVALUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

T. OTÓN SÁNCHEZ ■ J.M. PEGO REIGOSA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) requieren una monitorización estandarizada y objetiva que permita conocer la situación de su enfermedad en cada momento. A continuación se detallan los índices más destacados de evaluación de las principales ERAS.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Medir la actividad del lupus eritematoso sistémico (LES) supone medir los cambios reversibles provocados por la enfermedad. Medir el daño supone cuantificar los cambios irreversibles asociados a la enfermedad, a sus tratamientos o a otros trastornos concomitantes. La evaluación periódica y estandarizada de la actividad y daño es necesaria y, para ello, se han desarrollado diferentes instrumentos, cuyas características se analizan a continuación.

Índices de actividad

La característica común de todo índice de actividad es que tiene en cuenta solo hallazgos atribuibles al LES activo. Los diferentes índices de actividad tienen características distintivas que hacen su uso más o menos recomendable en cada situación particular.

British Isles Lupus Assessment Group Index

El *British Isles Lupus Assessment Group Index* (BILAG) (Reino Unido) concibió un índice de actividad del LES que está basado en el principio de la “intención de tratar” por parte del médico. Las características distintivas de este índice son que es “transicional”, es decir, capaz de distinguir cambios en la gravedad de las manifestaciones clínicas a lo largo del tiempo, y que presenta el grado de actividad por sistema.

La última versión del índice BILAG (BILAG 2004) evalúa 97 manifestaciones de LES divididas en 9 sistemas (único que analiza la actividad por órganos y aparatos): general/constitucional, mucocutáneo, neuropsiquiátrico, osteomuscular, cardiorrespiratorio, gastrointestinal,

oftalmológico, renal y hematológico. (http://www.ser.es/catalina/wp-content/uploads/2010/03/Classic-BILAG-Index.pdf).

Cada ítem se recoge como ausente, mejorando, igual, peor o nuevo. En función de qué manifestaciones han estado presentes durante las 4 semanas previas a la visita y, en comparación con las 4 semanas anteriores, se determina un grado o categoría de actividad de la enfermedad en cada sistema de la siguiente manera:

- ***Grado A*** (*action,* "acción"): situación clínica que justifica el tratamiento con ≥ 20 mg/día de prednisona (o equivalente) y/o el inicio o incremento de dosis de inmunosupresores o el empleo de tratamiento anticoagulante oral, con el objetivo de alcanzar un INR *(international normalized ratio)* > 3.
- ***Grado B*** (*beware,* "atención"): situación de la enfermedad que requeriría < 20mg/día de prednisona (o equivalente) y/o fármacos específicos (antipalúdicos, anticomiciales, antidepresivos o antiinflamatorios no esteroideos).
- ***Grado C*** (*contentment,* "calma"): actividad de la enfermedad leve y estable que no exige cambio del tratamiento o únicamente tratamiento sintomático.
- ***Grado D*** (*discount,* "pasar por alto"): sistema afectado con anterioridad, pero no en el momento actual.
- ***Grado E*** (*no evidence,* "no evidencia"): ausencia de afectación de ese sistema en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

Las principales limitaciones del índice BILAG son el entrenamiento necesario para su uso, un mayor tiempo para completarlo y la necesidad de un programa informático que procese los datos incluidos y los transforme en el grado de actividad para cada sistema.

El índice BILAG 2004 ha sido validado y ha demostrado una buena fiabilidad y un alto grado de acuerdo entre evaluadores.

Systemic Lupus Assessment Measure

El *Systemic Lupus Assessment Measure* (SLAM) es un índice de actividad global numérico (la puntuación final es un número que corresponde a la actividad global de la enfermedad). Cada manifestación clínica se define como inactiva o activa durante el mes que precede a la evaluación, con una escala de intensidad de leve/moderada/severa. El índice SLAM-R (revisión del índice SLAM original) incluye 23 manifestaciones clínicas y 7 parámetros de laboratorio y su puntuación puede oscilar entre 0 y 81 puntos. Tanto el SLAM original como el SLAM-R han demostrado su fiabilidad y validez para la medida de la actividad clínica del LES, así como su sensibilidad al cambio, tanto en adultos como en niños.

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

El *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) es un índice de actividad global numérico. Se realizó pensando en las manifestaciones clínicas que definen mejor la actividad del LES en cada momento, usando el juicio clínico global del médico como "estándar de oro". El índice SLEDAI está compuesto por 24 ítems a nivel de 9 sistemas e incluye parámetros inmunológicos (hipocomplementemia y anticuerpos anti-ADN nativo). El índice SLEDAI es ponderado, es decir, la puntuación de cada manifestación para el cálculo del total varía en función de su importancia relativa. Esta puntuación está prefijada para cada ítem, de modo que el índice no contempla diferencias en la gravedad de cada manifestación. La puntuación del índice SLEDAI puede oscilar entre 0 y 105 puntos (tabla 68.1).

Este índice valora la actividad del LES en los 10 días previos a la visita. Recientemente se ha validado el uso para su valoración en los 30 días previos. Diferentes estudios han definido categorías de actividad de acuerdo con los valores del SLEDAI: remisión (0 puntos), actividad leve (1-5 puntos), moderada (6-10 puntos) y grave (> 10 puntos).

Aunque los cambios clínicamente relevantes no están bien definidos, se tiende a considerar brote de actividad lúpica si se produce un incremento > 3 puntos.

Las principales debilidades del índice SLEDAI son: *a)* otorga un peso excesivo a las manifestaciones neuropsiquiátricas; *b)* es menos exhaustivo que otros índices, como el BILAG o el SLAM; *c)* no gradúa la gravedad de cada manifestación, y *d)* no sectoriza la actividad por sistemas, por lo que puede no reflejar fielmente lo que está sucediendo en sucesivas evaluaciones.

El índice SLEDAI ha sido sometido a un extenso proceso de validación. También se ha demostrado su utilidad para la evaluación retrospectiva de la actividad del LES.

Hay versiones posteriores del índice SLEDAI: el índice SLEDAI-2000 o SLEDAI-2K es una versión que se desarrolló para objetivar la actividad del LES que persiste en el tiempo (la versión original solo incluía actividad nueva o recurrente) en los siguientes ítems: erupción, aftas, alopecia y proteinuria.

El índice SELENA *(Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment)*-SLEDAI considera manifestaciones que antes no aparecían, define mejor algunas manifestaciones, mide asimismo actividad persistente en varios órganos y simplifica ciertas definiciones. El índice SELENA-SLEDAI incluye la valoración global de la actividad por el médico (PGA, *Physician Global Assesment*) y una definición precisa de brote (mayor o menor), conocido como SFI (SELENA-SLEDAI *Flare Index*). Aunque el proceso de validación ha sido limitado, está ampliamente aceptado para su uso en ensayos clínicos.

TABLA 68.1

Formulario del índice SELENA-SLEDAI

Ponderación	Presencia	Descriptor	Definición
8		Convulsión	Reciente (últimos 10 días). Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco. Excluir convulsión debida a daño irreversible del SNC
8		Psicosis	Capacidad alterada para desarrollar una actividad normal debido a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcadas asociaciones desorganizadas, pobre contenido del pensamiento, marcado pensamiento ilógico, comportamiento raro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y por fármacos
8		Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función inteligente, con rápido establecimiento de manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución de conciencia con capacidad de concentración reducida e incapacidad para mantener la atención al entorno y al menos 2 de las siguientes manifestaciones: trastorno de la percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco
8		Trastorno visual	Cambios retinianos de LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado seroso o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o por fármaco
8		Trastorno de par craneal	Neuropatía sensorial o motora nueva, que afecta a pares craneales. Incluye vértigo atribuible a LES
8		Cefalea lúpica	Cefalea grave persistente: puede ser migrañosa, pero debe ser refractaria a opiáceos
8		ACVA	ACVA nuevo(s). Excluir aterosclerosis o causado por HTA
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía demostrativa de vasculitis
4		Artritis	> 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor a la palpación, tumefacción o derrame)
4		Miositis	Dolor/debilidad muscular proximal, con CPK/aldolasa elevadas o cambios EMG o una biopsia con miositis
4		Cilindros urinarios	Cilindros granulares pigmentados o celulares de hematíes
4		Hematuria	> 5 hematíes/campo. Excluir cálculo, infección u otra causa
4		Proteinuria	Establecimiento nuevo o reciente, aumento de más de 0,5 g/24 h
4		Piuria	> 5 leucocitos/campo. Excluir infección
2		Erupción	Erupción inflamatoria en curso
2		Alopecia	Pérdida anormal de cabello, parcheada o difusa, en curso
2		Úlceras mucosas	Ulceraciones orales o nasales en curso, debidas a LES activo
2		Pleuritis	Dolor torácico pleurítico típico, grave o roce pleural o derrame o engrosamiento pleural nuevo por el LES
2		Pericarditis	Dolor pericárdico típico, grave, o roce o derrame o confirmación ECG
2		Complemento bajo	Descenso de CH50, C3 o C4 por debajo del límite bajo de la normalidad para el test de laboratorio
2		Anti-ADN elevado	> 25% por ensayo Farr o por encima de la normalidad para el test de laboratorio
1		Fiebre	> 38 °C. Excluir infección
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/µl
1		Leucopenia	< 3.000 leucocitos/µl. Excluir por fármacos
	TOTAL		

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; ECG: electrocardiográfica; EMG: electromiográficos; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico; SNC: sistema nervioso central.

European Consensus Lupus Activity Measurement

El *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM) es un índice de actividad global numérico que incluye 9 manifestaciones clínicas y 3 datos de laboratorio. El rango de valores oscila entre 0 y 10 puntos. La gravedad de cada manifestación clínica no supone una mayor contribución a la puntuación global. Sin embargo, a semejanza del índice BILAG, algunas categorías tienen un carácter transicional, puntuando no solo en caso de nueva aparición sino también en caso de empeoramiento. Las manifestaciones a tener en cuenta son las que han estado presentes en el mes anterior. Este índice es una herramienta válida y sensible al cambio para medir la actividad de la enfermedad en adultos, niños y adolescentes con LES. Ha demostrado ser útil en la evaluación retrospectiva de la actividad del LES.

Índices de respuesta

Las definiciones de cambio clínicamente significativo y de respuesta al tratamiento son quizás los aspectos menos desarrollados en la evaluación estandarizada y sistemática del LES.

Evaluación global por el médico

La variación en la PGA es la modalidad más deficiente de valoración de respuesta y está sujeta a una importante variabilidad intra e interobservador.

Systemic Lupus Erythematosus Responder Index

El índice *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI) fue desarrollado a partir de un análisis *post-hoc* del primer ensayo clínico de belimumab en pacientes con LES. Se trata de un índice individual de respuesta potente que está basado en los índices SELENA-SLEDAI, BILAG y la PGA. Es un índice individual categórico, con el que el paciente es clasificado como respondedor o no respondedor.

Según el SRI, un paciente es respondedor si se dan todas las siguientes circunstancias: *a)* reducción en la puntuación del SELENA-SLEDAI ≥ 4; *b)* no aparición de un nuevo BILAG A o más de un nuevo BILAG B, y *c)* no empeoramiento en la PGA ≥ 0,3 puntos.

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K Responder Index-50

A partir del índice de actividad SLEDAI-2K se ha desarrollado el *Responder Index-50* (SRI-50), un índice cuantitativo de respuesta que documenta una mejoría mínima de un 50% respecto a SLEDAI-2K basal, de acuerdo con unos criterios de mejoría predefinidos para cada ítem.

Responder Index for Lupus Erythematosus

El índice *Responder Index for Lupus Erythematosus* (RIFLE) se construyó con un panel de pacientes ficticios que fueron clasificados por un grupo de reumatólogos expertos como “respondedores”, “no respondedores” y “respondedores parciales”. Aunque, posteriormente, este índice fue validado con pacientes reales, el formulario de este índice y su sistema de puntuación no están disponibles para la comunidad científica, lo que ha hecho que su uso no se haya extendido.

Respuesta renal: criterios del American College of Rheumatology

Un subcomité del American College of Rheumatology (ACR), tras realizar una revisión sistemática sobre nefritis lúpica proliferativa difusa y membranosa, estableció, mediante consenso, unas recomendaciones sobre las variables mínimas a estudio, los cambios clínicamente significativos en los valores de estas variables y las covariables esenciales que deben tenerse en cuenta en el desarrollo de ensayos clínicos en el LES, y propuso unos criterios de respuesta para la actividad lúpica renal.

Evaluación del daño

El daño acumulado es el conjunto de cambios clínicos irreversibles, no relacionados con la actividad inflamatoria en el momento de la evaluación, que ocurren tras el diagnóstico del LES y que han de estar presentes al menos durante 6 meses. A diferencia de los índices de actividad para los que toda manifestación que puntúe ha de atribuirse al lupus, el daño total puede ser consecuencia de la enfermedad, de los efectos adversos de la medicación o de enfermedades intercurrentes.

Índice de daño SLICC/ACR (Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index)

Este índice evalúa cambios irreversibles en 12 dominios diferentes y puntúa cada uno con 1 punto, con excepción de “fallo renal terminal”, que es puntuado con 3, (tabla 68.2). Ciertas manifestaciones pueden puntuar 2 en caso de que ocurran episodios repetidos separados al menos 6 meses. Se aconseja la aplicación de este índice de manera anual.

Se ha demostrado la fiabilidad, reproducibilidad y buena concordancia entre observadores del índice de daño SLICC/ACR a la hora de valorar el daño acumulado en el LES.

La medición objetiva del daño acumulado puede ser útil tanto en la práctica diaria como en ensayos clínicos, pues permite identificar a los pacientes con un peor pronóstico.

TABLA 68.2

Formulario del índice de daño SLICC/ACR

Iniciales del paciente: **Número de historia:**

	Puntos	Fecha
Ocular		
■ Catarata(s) en algún momento en cualquier ojo (documentada con oftalmoscopio)	1	
■ Cambios en la retina o atrofia óptica (documentados con oftalmoscopio)	1	
Neuropsiquiátrico		
■ Deterioro cognitivo (p. ej., déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito, etc.) o psicosis mayor		
■ Convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses	1	
■ Accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (por causa no maligna) *(puntuar 2 si > 1)*	1 2	
■ Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica)	1	
■ Mielitis transversa	1	
Renal		
■ Aclaramiento de creatinina (estimado/medido) < 50%	1	
■ Proteinuria ≥ 3,5 g/24 h o	1	
■ Fallo renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante renal)	3	
Pulmonar		
■ Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono)	1	
■ Fibrosis pulmonar (examen físico y radiografía)	1	
■ "Pulmón encogido" (radiografía)	1	
■ Fibrosis pleural (radiografía)	1	
■ Infarto pulmonar (radiografía) o resección quirúrgica (por causa no maligna)	1	
Cardiovascular		
■ Angina o *bypass* coronario	1	
■ Infarto de miocardo *(puntuar 2 si > 1)*	1 2	
■ Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1	
■ Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6)	1	
■ Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	

	Puntos	Fecha
Vascular periférico		
■ Claudicación durante 6 meses	1	
■ Pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos)	1	
■ Pérdida tisular importante (dedo o extremidad) *(puntuar 2 si > 1)*	1 2	
■ Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa	1	
Gastrointestinal		
■ Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa *(puntuar 2 si > 1)*	1 2	
■ Insuficiencia mesentérica	1	
■ Peritonitis crónica	1	
■ Estenosis o cirugía gastrointestinal alta	1	
■ Insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática	1	
Osteomuscular		
■ Atrofia muscular o debilidad	1	
■ Artritis deformante o erosiva (incluye deformidades reversibles, excluye necrosis avascular)	1	
■ Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluye necrosis avascular)	1	
■ Necrosis avascular (diagnosticada con técnica de imagen) *(puntuar 2 si > 1)*	1 2	
■ Osteomielitis (con evidencia microbiológica)	1	
■ Rotura tendinosa	1	
Cutáneo		
■ Alopecia crónica cicatricial	1	
■ Cicatrices extensas o secuelas de paniculitis (excluyendo cuero cabelludo o pulpejos)	1	
■ Ulceración cutánea durante > 6 meses (excluyendo trombosis)	1	
Fallo gonadal prematuro (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1	
Diabetes mellitus (independientemente del tratamiento)	1	
Malignidad (excluyendo displasia) *(puntuar 2 si > 1 sitio)*	1 2	

Fechas de evaluación:

Recientemente se han desarrollado y validado el índice LDIQ *(Lupus Damage Index Questionnaire)* y el índice BILD *(Brief Index of Lupus Damage)*, que pretenden evaluar el daño a partir de las respuestas del paciente a unos cuestionarios. Su utilidad real todavía no se ha demostrado.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Índices de actividad

Sjögren's Syndrome Disease Activity Index

El *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (SSDAI) es un índice de actividad de la enfermedad que incluye 11 ítems

TABLA 68.3

Principales índices de las vasculitis y su utilidad

Definición	Detalles	Objetivos	Índice
Actividad de la enfermedad	Evaluación clínica	Ayudar a la toma de decisiones con el tratamiento	■ BVAS ■ BVAS/GPA ■ BVAS 2003
Extensión de la enfermedad	Número de órganos afectados	Determinar fase de la enfermedad	■ DEI
Evaluación de enfermedad	Estudios longitudinales en pacientes con vasculitis sistemática	Medición de morbilidad y mortalidad	■ BVAS ■ VDI
Herramienta pronóstica	Predictores de desenlace	Tratamiento apropiado en función del pronóstico	■ BVAS
Daño	Daño irreversible en relación con la actividad de la enfermedad, la toxicidad de los fármacos u otros episodios	"Cuantificación de las secuelas"	■ VDI

BVAS: *Birmingham Vasculitis Activity Score;* BVAS/GPA: *Birmingham Vasculitis Activity Score* para la granulomatosis con poliangeítis; DEI: *Disease Extent Index*; VDI: *Vasculitis Damage Index.*

agrupados en 8 dominios. Los ítems se obtuvieron utilizando un análisis multivariado, en el que la evaluación global del médico era el "estándar de oro". La capacidad del SSDAI para detectar la variación en el tiempo de la actividad (sensibilidad al cambio) se puso a prueba mediante la aplicación del índice en 2 tiempos de observación diferentes, con distintos niveles de actividad percibida. Su puntuación puede variar entre 0 y 21 puntos.

Sjögren's Systemic Clinical Activity Index

El *Sjögren's Systemic Clinical Activity Index* (SCAI) deriva del índice BILAG. Refleja los cambios en los síntomas clínicos en las 4 semanas previas a la evaluación. El SCAI incluye 42 ítems bien definidos agrupados en 8 dominios. La recogida de información es similar al BILAG, así como el establecimiento de categorías de actividad por sistema (A-E) en función de la situación clínica del paciente.

EULAR (European League Against Rheumatism) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index

El *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI) es un índice de actividad que incluye 12 dominios. Cada dominio se divide en 3-4 niveles, según su grado de actividad. La puntuación puede oscilar entre 0 y 123. En los distintos estudios realizados, solo el índice ESSDAI varió de acuerdo a la gravedad de la enfermedad, detectando los cambios con mayor precisión que el SSDAI y el SCAI, presentando una buena sensibilidad al cambio.

Índices de daño

Sjögren's Syndrome Disease Damage Index

En su última versión, la escala *Sjögren's Syndrome Disease Damage Index* (SSDDI) incluye 6 dominios: oral/salival, ocular, neurológico (sistema nervioso central y periférico), pleuropulmonar, renal y linfoproliferativo. El rango de las puntuaciones puede variar entre 0 y 16 puntos.

Sjögren's Syndrome Damage Index

Un grupo británico propuso el *Sjögren's Syndrome Damage Index* (SSDI) como una versión modificada del SLICC/ACRDI empleado en el LES. Incluye la afectación ocular y oral, dominios sistémicos (neurológico, renal, pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, osteomuscular) y malignidad.

VASCULITIS SISTÉMICAS

Tomando como referencia los métodos usados en el LES se han realizado varias propuestas para valorar la actividad y el daño en las vasculitis, como el *Systemic Necrotizing Vasculitis Damage* y el *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS). El BVAS es un índice clínico basado en la afectación de 9 órganos. Establece parámetros que definen remisión, recaída mayor (indicando necesidad de aumento de la medicación inmunosupresora) y recaída leve. Hay una versión específica para la granulomatosis con poliangeítis.

El *Vasculitis Damage Index* define arbitrariamente como daño crónico los síntomas que han persistido durante más de 3 meses en un órgano determinado.

En la tabla 68.3 se resumen los principales índices desarrollados para las vasculitis y su utilidad.

ESCLERODERMIA

Los principales índices de actividad utilizados en la esclerodermia se emplean para cuantificar la actividad cutánea.

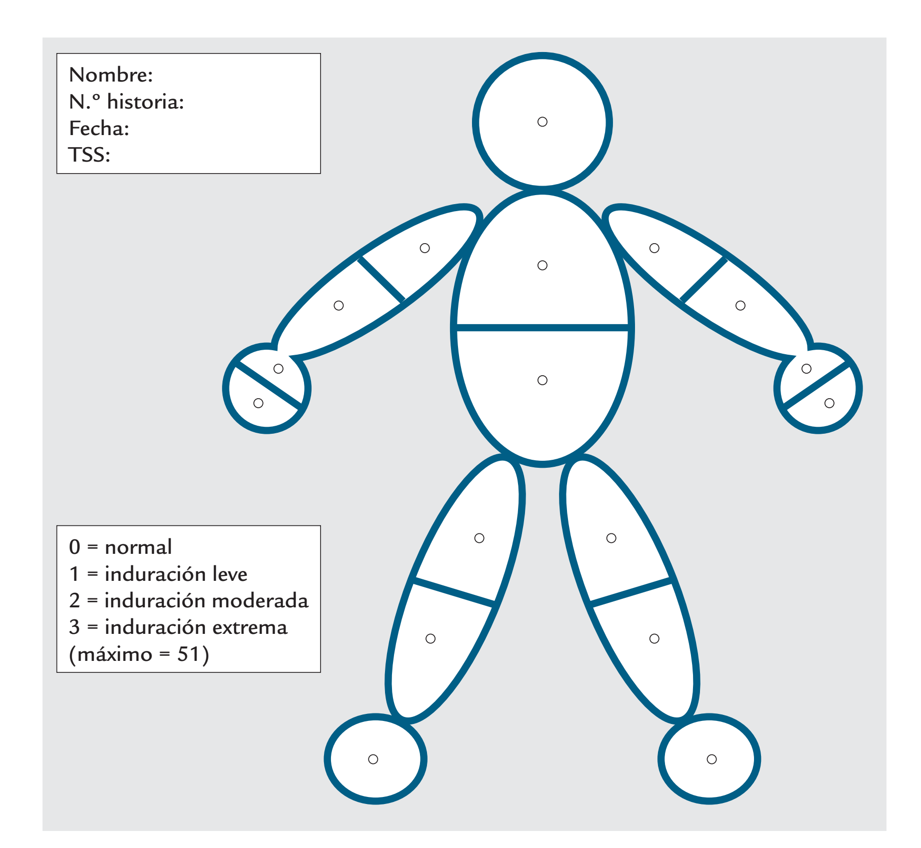


FIGURA 68.1 ■ Indice de Rodnan modificado.

El índice de Rodnan (*Rodnan Total Skin Score*) evalúa el grado de afectación cutánea, determinando el grado de endurecimiento cutáneo en un total de 26 áreas anatómicas (http://www.ser.es/catalina/?p=202). El grado de endurecimiento de la piel se puntúa de 0 (normal) a 4 (grave). Sobre este índice se ha elaborado el *Modified Rodnan Total Skin Score*, versión modificada del índice de Rodnan en el que se incluyen menos áreas anatómicas. Evalúa 17 áreas y puntúa el grado de induración cutánea de 0 (normal) a 3 (induración extrema) (fig. 68.1).

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Índices de actividad

Para medir la actividad de las miositis pueden emplearse 2 herramientas: un índice basado en la intención de tratar e índices de evaluación con escalas visuales analógicas.

Myositis Intention to Treat Index

Fundamentalmente se trata de una modificación del índice BILAG, basado en el principio de la intención de tratar. El *Myositis Intention to Treat Index* (MITAX) evalúa la actividad en las 2 semanas previas a la visita.

Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales

Consiste en una serie de escalas analógicas visuales completadas por una PGA. Las escalas se refieren a la actividad de la enfermedad, síndrome constitucional, síntomas articulares, cardíacos, pulmonares, gastrointestinales, cutáneos y musculares.

Índice de daño: *Myositis Damage Index*

El daño en las miositis se define de forma similar al del LES y se mide con el *Myositis Damage Index* (MDI), un índice que documenta cambios persistentes en 11 dominios diferentes e incluye escalas analógicas visuales para cuantificar la gravedad del daño en un dominio determinado.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

La International Society for Behçet's Disease creó el índice de actividad, el *Behçet's Disease Activity Form* (BDCAF) que evalúa la presencia de manifestaciones clínicas de actividad en las 4 semanas previas a la visita agrupadas en diferentes dominios: ocular, sistema nervioso, grandes vasos, etc.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum 1992; 35: 630-40.

Flossmann O, Bacon P, De Groot, K, Jayne D, Rasmussen N, Seo P, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2007; 66: 283-92

Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum 2009; 61: 1143-51.

Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2005; 44: 902-6.

Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Pego Reigosa JM. Valoración clínica del lupus eritematoso sistémico, 1.ª ed. Madrid, GlaxoSmithKline, 2012.

Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome. J Autoimmun 2012; 39: 97-102.

69

GESTIÓN CLÍNICA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS: DE LA CONSULTA MONOGRÁFICA A LAS UNIDADES MULTIDISCIPLINARES

I. RÚA-FIGUEROA FERNÁNDEZ DE LARRINOA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Probablemente no existan en la práctica médica patologías más complejas y heterogéneas que las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), en las que cualquier órgano puede resultar afectado. Sin ser enfermedades comunes, como conjunto tienen una prevalencia no desdeñable, que solo en el caso del lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad paradigmática del grupo, se ha estimado, para nuestro país, en 0,9/1.000 habitantes. Por todo ello, el desarrollo e implantación de un modelo asistencial específico para estas patologías resulta un reto formidable, no solo para los reumatólogos y demás especialistas implicados, sino también para todo nuestro sistema sanitario (SNS).

MODELO ASISTENCIAL

La búsqueda de la excelencia pasa por organizar, de un modo eficiente, la necesaria convergencia multidisciplinar en la asistencia diaria, por la valoración sistemática y estandarizada del estatus de enfermedad, por la monitorización de acuerdo a recomendaciones o directrices existentes y por el registro metódico, ordenado e informatizado de la información generada en la actividad clínica y de sus resultados, en términos lo más estandarizados y cuantificables posibles.

Un aspecto crucial en el modelo organizativo del manejo de estas complejas enfermedades es facilitar que los pacientes sean controlados por los especialistas apropiados, con formación reglada y experiencia suficiente en esta área, y que los procesos se centralicen, de un modo razonable, en las unidades que dispongan de una organización asistencial y una experiencia que ofrezca suficientes garantías.

Dada la limitada prevalencia antes apuntada, la participación de las unidades asistenciales en la investigación clínica multicéntrica, bien observacional (como es el caso de los registros) o bien a través de ensayos clínicos, resulta fundamental para la consecución de la excelencia, contribuyendo a generar conocimiento científico y

a homogenizar el lenguaje, posibilitando un continuo intercambio de experiencias clínicas y ejercicios comparativos, como el *benchmarking*, dentro del SNS. Asimismo capacita al servicio para ofertar a nuestros pacientes los recursos terapéuticos más novedosos, con un control más riguroso sobre su eficacia y seguridad, de acuerdo con las normativas o regulaciones existentes.

Evaluación de enfermedad

Ya existen, para gran parte de las enfermedades del grupo, instrumentos validados para evaluar de forma estandarizada el estatus de enfermedad, en su mayoría en forma de índices cuantitativos con múltiples ítems (véase Cap. 68), instrumentos que se están recomendando de forma creciente por los expertos y las sociedades científicas para su uso en práctica clínica. En el caso del LES, la información disponible sobre la evaluación de la enfermedad se ha compilado recientemente, con explicaciones detalladas de las características de cada índice, abarcando todos los dominios de la enfermedad. La implementación de elementos de autoevaluación con los denominados "PRO" *(patient reported outcomes),* como cuestionarios de calidad de vida, listas de verificación de síntomas, escalas de autoevaluación de enfermedad, etc., puede resultar útil, mejorando la eficiencia del sistema, ahorrando tiempo y añadiendo la perspectiva directa del paciente.

Consultas monográficas

De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología, la existencia de consultas monográficas es un indicador de calidad. La heterogeneidad y baja frecuencia de cada una de las enfermedades aquí reunidas hacen particularmente apropiado este tipo de organización asistencial.

La dedicación preferencial de parte del equipo médico a estas enfermedades, idealmente con responsabilidades asistenciales en áreas hospitalarias como urgencias u hospitalización, que facilite un contacto continuado con los diferentes síndromes y complicaciones médicas propias de este grupo de enfermedades, así como la interacción con los distintos especialistas implicados, es una de las garantías de calidad. Este particular está bien establecido para el LES, donde el número de pacientes que un médico atiende anualmente se ha relacionado directamente con la mortalidad asociada a hospitalización por LES, algo que no es de extrañar, ya que el impacto de la experiencia en los procedimientos es algo bien establecido, y no solo para el área quirúrgica, en la actividad médica.

Dado que todos estos procesos comparten síndromes comunes, mecanismos patogénicos comunes y terapias inmunomoduladoras también semejantes, parece razonable reunirlos en una consulta única, aunque es obvio que esta decisión dependerá mucho del volumen de pacientes manejados habitualmente y de las peculiaridades de cada servicio.

La consulta monográfica debería estar bien identificada y publicitada y contar con el visto bueno de la dirección del centro. Aunque la mayoría de estos pacientes puede manejarse de forma habitual en la consulta externa, la disponibilidad de hospital de día para la administración de terapias parenterales, vigilancia de determinadas situaciones clínicas que pueden resolverse sin ingreso formal clásico o con el fin de disponer de acceso prioritario a exploraciones complementarias, puede también ser útil si perseguimos eficiencia.

Organización de la multidisciplinariedad

La coordinación por el reumatólogo, que se ocupa de los aspectos generales y de la integración de todas las decisiones clínicas, es crucial para el éxito de la clínica de LES o de la consulta de ERAS, ya que de lo contrario este tipo de pacientes resultarían muy perjudicados por la disgregación de la asistencia y la incomunicación interespecialista. Lo mismo puede decirse del resto de enfermedades reumáticas sistémicas del grupo.

Por la cotidianeidad de determinados problemas clínicos es ineludible que determinados especialistas mantengan una relación fluida, con protocolos de valoración de enfermedad, objetivos terapéuticos y evaluación de resultados comunes, bien consensuados (cuadro 69.1). Las sesiones clínicas conjuntas, programadas con la frecuencia que sea oportuna, según el número de pacientes que se manejen y la dedicación continuada y específica del *staff,* resultan casi imprescindibles. La coordinación con los servicios centrales, particularmente con el laboratorio de autoinmunidad o inmuno-

CUADRO 69.1
ESPECIALIDADES NUCLEARES IMPLICADAS EN LA ASISTENCIA A ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

- Dermatología
- Nefrología
- Neumología
- Oftalmología
- Ginecología:
  - Embarazo de alto riesgo
  - Fertilidad
- Hematología
- Inmunología (autoinmunidad)

logía, no debería soslayarse. Esto supone la integración del responsable del laboratorio en el equipo, consensuando la cartera de servicios, el lenguaje a utilizar, el contenido idóneo de la información bidireccional, etc. Obviamente se debería facilitar su participación en las sesiones clínicas y la constante comunicación entre los diferentes niveles.

Las vías clínicas son también un instrumento organizativo útil para resolver, de forma fluida, la necesaria coordinación entre especialistas o niveles asistenciales. Unidades auxiliares, como consultas multidisciplinares de embarazo y enfermedades autoinmunes, circulación pulmonar o de uveítis, han demostrado resultados positivos, frente a abordajes más tradicionales, sobre diferentes problemas o complicaciones que con frecuencia afligen a estos pacientes. Este tipo de unidades deberían, por tanto, estar integradas de un modo u otro en el modelo.

Finalmente es conveniente incentivar a los especialistas implicados, buscando fidelización con el programa, a través de la formación continuada, curricularmente, etc., facilitando también la dedicación de tiempo asistencial específico, una estrategia tan lógica como necesaria.

Papel de la enfermería

En un entorno de exigencia creciente en lo referente a economía sanitaria, el papel de los profesionales de la salud, como es el caso de la enfermería, resulta esencial para la eficiencia del modelo. Su dedicación a aspectos educacionales puede descargar al equipo médico y mejorar los resultados de salud. Idealmente se debería establecer un programa educacional para el paciente, estructurado, verificable y, en la medida de lo posible, contrastado con la mejor evidencia disponible. Contenidos y/o objetivos esenciales serían: mejorar el conocimiento de la enfermedad y su manejo, fomentar la adherencia a los tratamientos, el autocuidado y las actitudes de afrontamiento, así como las diferentes medidas preventivas, tan importantes, por ejemplo, en el ámbito de la inmunosupresión.

Es crucial que, dado la inexistencia de un curriculum específico en enfermería reumatológica, la enfermera responsable reciba una formación específica en este tipo de enfermedades. En el caso del LES hay un excelente manual para profesionales de la salud elaborado por expertos de los NIH americanos y disponible sin coste en internet (http://www.lsnflorida.org/files/nurse_book-care_guide.pdf). Se trata de un manual formativo muy completo, que detalla el papel de la enfermería en cada aspecto de la enfermedad y que concreta sus intervenciones con objetivos bien definidos. Hace especial hincapié en aspectos psicosociales y contiene folletos entregables para los pacientes, muy detallados, también en aspectos que normalmente no se abordan en suficiente profundidad en las consultas médicas rutinarias.

Registro de actividad clínica y gestión de la información

Aunque cada centro o área sanitaria dispone de sus propios sistemas de almacenamiento y gestión de la información clínica, con repercusiones administrativas evidentes, con frecuencia resultan insuficientes para satisfacer las necesidades generadas por este tipo de enfermedades. Hay recursos comerciales disponibles, como bases de datos que integran la información clínica consecutiva en sus diferentes aspectos o dominios, como es el caso del "BLIPS" para el LES (http://www.i-blips.com), un paquete de herramientas de evaluación *on line*, que contiene índices de actividad del LES, de daño, de calidad de vida etc., que permite registrar, de un modo exhaustivo, el estatus de la enfermedad en cada momento. Recientemente se han incluido en "BLIPS" escalas de valoración de miopatía inflamatoria. Tiene el inconveniente del coste, y se debe renovar periódicamente la licencia de uso. ARTHROS es otra base general para reumatólogos que contiene apartados para el LES. El programa ARTHROS ofrece 2 funciones: administrador de notas clínicas y motor de búsqueda. Hay versiones en español e inglés.

Control de calidad

Aunque no hay indicadores de calidad universalmente admitidos, no se entiende la excelencia sin un control de calidad adecuado, que posibilite una continua autocrítica de la actividad que llevamos a cabo, contrastando nuestros datos con otras unidades de dedicación preferencial a ese tipo de enfermedades. Tanto EULAR como grupos de lupólogos y epidemiólogos de todo el mundo están tratando de desarrollar estándares de calidad para el LES, aún en proceso de elaboración y validación (tabla 69.1). Desafortunadamente, en el momento de redactar este Capítulo, solo se dispone de propuestas formales para el LES.

CONCLUSIÓN

Es claro que las circunstancias e incluso los recursos disponibles, no son uniformes en nuestro SNS, por lo que resultaría ilógico tratar de recomendar un modelo asistencial único. Lo ineludible es tener un modelo organizativo propio, bien establecido, adaptado a las peculiaridades del entorno, que trate de contener los elementos esenciales que garanticen un razonable nivel de calidad, incluyendo la posibilidad de evaluarlo críticamente, más allá de la mera percepción, siempre subjetiva, de su idoneidad.

TABLA 69.1

Indicadores de calidad en lupus eritematoso sistémico

IQ 1	Evaluar y registrar actividad en cada visita usando un índice estandarizado
IQ 2	Usar anualmente un índice de daño
IQ 3	Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en cada visita
IQ 4	Registrar la presencia de toxicidad farmacológica
IQ 5	Registrar la presencia de comorbilidad y factores de riesgo en cada visita ■ Enfermedad tiroidea ■ Diabetes ■ Obesidad ■ Tabaquismo ■ Hipertensión ■ Hiperlipemia ■ Enfermedad cardiovascular ■ Osteoporosis ■ Cáncer ■ Infección crónica (VHC, etc.) ■ Deficiencia de vitamina D
IQ 6	Si tratamiento con antipalúdicos: evaluación oftalmológica de acuerdo con directrices
IQ 7	Si tratamiento con GC: cribado oftalmológico de cataratas y glaucoma
IQ 8	Controles de laboratorio, al menos cada 6 meses, que incluyan, como minimo: ■ Hemograma, VSG ■ Albúmina ■ Creatinina sérica o filtrado glomerular, urianálisis, razón proteínas/creatinina o proteinuria en 24 h
IQ 9	Si tratamiento con GC o IS, cribado de infección crónica: VHC, VHB, TBC. Otros, según factores de riesgo
IQ 10	Vacunación frente a neumococo e influenza, con registro del calendario
IQ 11	Autoanticuerpos a determinar en primera evaluación del paciente ■ ANA, anti-ADN, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm ■ Antifosfolípidos

ANA: anticuerpos antinucleares; anti-ADN: anticuerpos anti-ADN; anti-La: anticuerpos anti-La; anti-RNP: anticuerpos anti-RNP; anti-Ro: anticuerpos anti-Ro; anti-Sm: anticuerpos anti-Sm; GC: glucocorticoides; IQ: indicadores de calidad; IS: inmunosupresores; TBC: tuberculosis; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Karlson EW, Liang MH, Eaton H, Huang J, Fitzgerald L, Rogers MP, et al. A randomized clinical trial of a psychoeducational intervention to improve outcomes in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2004; 50: 1832-41.

Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al; European League Against Rheumatism. Recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1269-74.

Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R, et al. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. Autoimmun Rev 2011; 10: 383-8.

Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM. Valoración clínica del lupus eritematoso sistémico. Madrid, GlaxoSmithKline, 2012.

Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Madrid, Merck, Sharp & Done de España S.A., 2001.

Terri Nass, RN Wauwatosa, WI. Lupus: A Patient Care Guide for Nurses and Other Health Professionals Lupus, 3rd ed. Bethesda, MD, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, 2006.

70 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

L. SILVA FERNÁNDEZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) supone un reto en la práctica diaria. En ausencia de datos patognomónicos para su diagnóstico se han desarrollado múltiples sistemas de clasificación, cuyo verdadero propósito es diferenciar a los pacientes con una enfermedad específica de aquellos con otra enfermedad diferente o de individuos de la población general. Con frecuencia, los criterios de diagnóstico y de clasificación se usan indistintamente para la investigación y para la práctica clínica. Sin embargo, las diferencias entre ambos son sustanciales y deben conocerse antes de su aplicación. Mientras los criterios de clasificación se han desarrollado para crear grupos homogéneos de pacientes para la investigación clínica, los criterios diagnósticos se pueden aplicar a pacientes individuales. Idealmente, los criterios de diagnóstico deben ser muy sensibles para permitir la identificación de pacientes con la enfermedad desde las primeras etapas de esta. Por el contrario, los criterios de clasificación deben tener una alta especificidad.

En este Capítulo se exponen los criterios de diagnóstico y clasificación más relevantes de las ERAS.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Los criterios de clasificación más utilizados para el lupus eritematoso sistémico (LES) son los desarrollados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982 (tabla 70.1). En la revisión de estos criterios, realizada en 1997, se suprimió el ítem "células LE-positivas" y se añadieron los anticuerpos anticardiolipina a los trastornos inmunológicos. A diferencia de los criterios originales, la modificación de 1997 no ha sido validada. Estos criterios clásicos incluyen posibles duplicidades de manifestaciones cutáneas altamente correlacionadas (como la fotosensibilidad y el exantema malar), omiten algunas manifestaciones neurológicas y los nuevos métodos de cuantificación de proteínas en orina. Además permiten la clasificación como LES en ausencia de criterios inmunológicos. Estas limitaciones llevaron al grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a desarrollar unos nuevos criterios de clasificación para el LES, publicados en 2012 (tabla 70.2). Los criterios SLICC tienen una sensibilidad y especificidad del 94 y 92%, respectivamente, y son más consistentes con el espectro clínico del LES y los nuevos conocimientos sobre su patogenia.

TABLA 70.1

Criterios del American College of Rheumatology (ACR) para la clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES) de 1982

Exantema malar	Eritema fijo plano o elevado sobre la prominencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales
Exantema discoide	Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas
Fotosensibilidad	Exantema cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico
Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
Artritis	No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas. Caracterizada por: ■ Hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión ■ Hinchazón ■ Derrame articular
Serositis	■ Pleuritis: historia de dolor pleurítico, o roce pleural o derrame pleural ■ Pericarditis: documentada por ECG o roce pericárdico, o derrame pericárdico
Trastornos renales	■ Proteinuria persistente: > 0,5 g/día o > 3 + si no se cuantifica, o ■ Cilindros celulares: eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
Trastornos neurológicos	■ Convulsiones: en ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas, o ■ Psicosis: en ausencia de todos los factores descritos en párrafo anterior
Trastornos hematológicos	■ Anemia hemolítica con reticulocitosis, o ■ Leucopenia < 4.000 en 2 o más ocasiones, o ■ Linfopenia < 1.500 en 2 o más ocasiones, o ■ Trombocitopenia < 100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa
Trastornos inmunológicos	■ Células LE positivas, o ■ Anticuerpos anti-ADN nativo, o ■ Anticuerpos anti-Sm, o ■ Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis: – Por lo menos 6 meses consecutivos – Confirmadas por inmovilización de *Treponema*; FTA-ABS
Anticuerpos antinucleares	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en síndrome de lupus inducido.

Para hacer un diagnóstico de LES se requiere la presencia de al menos 4 de estos 11 criterios, en serie o simultáneamente, durante cualquiera de los períodos de observación

ECG: electrocardiograma; FTA-ABS: *fluorescent treponema absorption*.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Desde 1965 se han propuesto al menos 12 *sets* de criterios diagnósticos o de clasificación del síndrome de Sjögren (SS). En 2002 se publicaron los criterios del Grupo de Consenso Europeo-Americano (cuadro 70.1). Estos criterios, aunque tienen mejor especificidad que sus antecesores, incluyen síntomas subjetivos, medidas fisiológicas sin especificidad para el Sjögren y pruebas diagnósticas alternativas que no son equivalentes, lo que lleva a la clasificación errónea de pacientes. En 2012 la Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) propuso unos nuevos criterios de clasificación (cuadro 70.2) basados enteramente en pruebas objetivas, aún en proceso de validación. Los nuevos criterios han alcanzado una sensibilidad del 92,5% y una especificidad del 95,4% en una cohorte externa de pacientes y controles no incluidos en su desarrollo.

VASCULITIS SISTÉMICAS

En 1990, el ACR publicó unos criterios de clasificación para las vasculitis (tabla 70.3). Estos criterios se desa-

TABLA 70.2

Criterios del Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group (SLICC) para la clasificación del lupus eritematoso sistémico

Criterios clínicos

1. Lupus cutáneo agudo, incluyendo:
- Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide)
- Lupus ampolloso
- Necrolisis epidérmica tóxica como variante de LES
- Eritema lúpico maculopapular
- Eritema lúpico fotosensible

En ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo (lesiones policíclicas anulares y/o psoriasiformes no induradas que resuelven sin cicatriz, aunque ocasionalmente dejen despigmentación postinflamatoria o telangiectasias)

2. Lupus cutáneo crónico, incluyendo:
- Lupus discoide clásico
  - Localizado (por encima del cuello)
  - Generalizado (por encima y debajo del cuello)
- Lupus hipertrófico (verrucoso)
- Paniculitis lúpica (lupus *profundus*)
- Lupus mucoso
- Lupus eritematoso *tumidus*
- Lupus sabañón (lupus *chilblain*)
- Sobreposición lupus discoide/liquen plano

3. Úlceras orales
- Paladar:
  - Bucales
  - Lengua o úlceras nasales

En ausencia de otras causas tales como vasculitis, Behçet, infecciosas como herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comidas ácidas

4. Alopecia no cicatrizante (adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con cabello visiblemente roto)

En ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro o alopecia androgénica

5. Sinovitis en 2 o más articulaciones, que se caracteriza por derrame o edema

Dolor en 2 o mas articulaciones y rigidez matutina de > 30 min

6. Serositis
- Dolor pleurítico típico por más de un día, o
- Derrame pleural, o
- Roce pleural
- Dolor pericárdico típico (dolor al recostarse que mejora al inclinarse hacia adelante) por más de 1 día, o
- Derrame pericárdico, o
- Roce pericárdico, o
- Pericarditis por electrocardiografía

En ausencia de otras causas como infección, uremia o síndrome de Dressler

7. Renal: cociente proteínas/creatinina en orina (o proteinuria de 24 h) equivalente > 500 mg de proteínas/24 h o cilindros hemáticos

8. Neurológico
- Convulsiones
- Psicosis
- Mononeuritis múltiple

En ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria
- Mielitis
- Neuropatía craneal o periférica

En ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus
- Estado confusional agudo

En ausencia de otras causa como uremia, fármacos y toxicometabólicas

9. Anemia hemolítica

10. Leucopenia o linfopenia
- Leucopenia (< 1.000/μlal menos 1 vez), o

En ausencia de otras causas como síndrome de Felty, fármacos e hipertensión portal
- Linfopenia (< 1.000/μl al menos 1 vez)

En ausencia de otras causas como esteroides, fármacos e infección

11. Trombocitopenia (< 100.000 μl al menos 1 vez)

En ausencia de otras causas como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica

Criterios inmunológicos

1. ANA por encima del rango de referencia del laboratorio

2. Anticuerpos anti-ADN de doble cadena por encima del rango de referencia del laboratorio (o > 2 veces el rango de referencia si es por ELISA)

3. Anti-Sm: presencia de anticuerpos frente al antígeno nuclear Sm

4. Positividad de anticuerpos antifosfolípidos determinada por alguno de los siguientes:
- Anticoagulante lúpico
- VDRL falso positivo
- Anticardiolipina (IgM, IgG o IgA) título medio o alto
- Anti-β_2-glucoproteína I (IgA, IgM o IgG)

5. Complemento bajo: C3, C4 o CH50

6. Test de Coombs directo positivo, en ausencia de anemia hemolítica

Para hacer un diagnóstico de LES se requiere la presencia de 4 de los 17 criterios propuestos, incluyendo al menos un criterio clínico y uno inmunológico, o el diagnóstico de nefritis confirmada por biopsia compatible con LES y presencia de ANA o anti-ADN. Los criterios son acumulativos y no requieren estar presentes de manera simultánea.

ANA: anticuerpos antinucleares; VDRL: venereal disease research laboratory.

TABLA 70.3	
Criterios del American College of Rheumatology (ACR) 1990 para la clasificación de las vasculitis	
Criterios para la clasificación de la panarteritis nodosa (PAN)	
Pérdida de peso ≥ 4 kg	Adelgazamiento de 4 kg o más a partir del comienzo de la enfermedad, no debido a dieta u otros factores
Livedo reticularis	Patrón moteado reticular sobre porciones de la piel de extremidades y tronco
Dolor o sensibilidad testicular	Dolor o sensibilidad de testículos, no debido a infección, traumatismo u otras causas
Mialgias, debilidad o sensibilidad al tacto en las piernas	Mialgias difusas (excluyendo hombro y cintura pélvica) o debilidad de los músculos o hipersensibilidad al tacto de los músculos de las piernas
Mononeuropatía o polineuropatía	Desarrollo de mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía
Presión diastólica > 90 mmHg	Desarrollo de HTA con la presión arterial diastólica > 90 mmHg
Elevación de BUN o creatinina	Elevación de BUN > 40 o creatinina > 1,5 mg/dl, no debida a deshidratación o uropatía obstructiva
VHB	Presencia del antígeno de superficie de hepatitis B o anticuerpo en suero
Anormalidad arteriográfica	Arteriografía que muestra aneurismas u oclusión de las arterias viscerales, no debidos a arteriosclerosis, displasia fibromuscular u otras causas no inflamatorias
Biopsia de arterias de mediano o pequeño tamaño	Cambios histológicos que muestran presencia de granulocitos o granulocitos y leucocitos mononucleares en la pared arterial
Se requiere la presencia de 3 o más de estos 10 criterios para diagnosticar a un paciente de PAN	
Criterios para la clasificación de la granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangeítis)	
Inflamación nasal u oral	Desarrollo de úlceras orales dolorosas o no, o emisión nasal hemorrágica o purulenta
Radiografía de tórax anormal	Presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavidades
Sedimento urinario anormal	Microhematuria (más de 5 hematíes por campo) o presencia de cilindros hemáticos en el sedimento urinario
Inflamación granulomatosa en biopsia	Cambios histológicos que muestran inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área peri o extravascular (arteria o arteriola)
Se requiere la presencia de 2 de estos 4 criterios para diagnosticar a un paciente de granulomatosis de Wegener	
Criterios para la clasificación de la enfermedad de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangeítis)	
Asma	Historia de respiración sibilante o crepitantes agudos difusos en la espiración
Eosinofilia	Eosinofilia > 10% en el recuento diferencial de células blancas de la sangre
Mono o polineuropatía	Desarrollo de mono o polineuropatía o mononeuropatía múltiple (distribución en guante/calcetín) atribuible a vasculitis sistémica
Infiltrados pulmonares	Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios en radiografía (excluyendo infiltrados fijos) atribuibles a vasculitis sistémica
Anormalidad de senos paranasales	Historia de dolor paranasal agudo o crónico o hipersensibilidad al tacto u opacificación radiológica de senos paranasales
Eosinofilia extravascular	Biopsia incluyendo arterias, arteriolas o vénulas que muestre acumulación de eosinófilos en áreas extravasculares
Se requieren 4 o más de estos 6 criterios para diagnosticar a un paciente de síndrome de Churg-Strauss	

BUN: *blood urea nitrogen*; HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; VHB: virus de la hepatitis B; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Criterios para la clasificación de la arteritis de la temporal	
Edad de comienzo de la enfermedad ≥ 50 años	Desarrollo de los síntomas a la edad ≥ 50 años
Dolor de cabeza	Cefalea de nuevo comienzo o nueva localización
Anormalidad de la arteria temporal	Sensibilidad a la palpación de la arteria temporal o disminución de pulso no relacionada con arteriosclerosis de arterias cervicales
VSG elevada	VSG ≥ 50 mm por el método de Westergren
Biopsia anormal de arteria temporal	Debe mostrar una vasculitis caracterizada por un infiltrado con predominio de células mononucleares o inflamación granulomatosa, normalmente con células gigantes multinucleadas
Para diagnosticar a un paciente de arteritis de la temporal es preciso que se cumplan al menos 3 de estos 5 criterios	

Criterios para la clasificación de la arteritis de Takayasu	
Edad de comienzo de la enfermedad ≤ 40 años	Desarrollo de los síntomas o hallazgos relacionados con arteritis de Takayasu a la edad ≤ 40 años
Claudicación de extremidades	Desarrollo de fatiga y malestar en los músculos de una o más extremidades que empeora con la actividad, especialmente de extremidades superiores
Disminución del pulso de arteria braquial	Disminución del pulso de una o ambas arterias braquiales
Presión arterial diferencial > 10 mmHg	Diferencia de PAS entre ambos brazos > 10 mmHg
Soplo sobre arteria subclavia o aorta	Soplo audible a la auscultación sobre 1 o las 2 arterias subclavias o la aorta abdominal
Arteriografía anormal	Estrechamiento u oclusión arteriográfica de toda la aorta, sus ramas primarias o grandes arterias en la zona proximal de extremidades superiores e inferiores, no debido a arteriosclerosis, displasia fibromuscular o causas similares; cambios habitualmente focales o segmentarios
Para diagnosticar a un paciente de arteritis de Takayasu deben estar presentes al menos 3 de estos 6 criterios	

Criterios para la clasificación de púrpura de Schönlein-Henoch	
Púrpura palpable	Lesiones cutáneas hemorrágicas "palpables" ligeramente elevadas, no relacionadas con trombocitopenia
Edad de comienzo de la enfermedad ≤ 20 años	Paciente ≤ 20 años al comienzo de los síntomas
Angina abdominal	Dolor abdominal difuso, que empeora tras la ingesta o un diagnóstico de isquemia intestinal, usualmente incluyendo diarrea hemorrágica
Granulocitos en biopsia	Cambios histológicos que muestran granulocitos en la pared de arteriolas y vénulas
Para diagnosticar a un paciente de púrpura de Schönlein-Henoch deben estar presentes al menos 2 de estos 4 criterios	

CUADRO 70.1

CRITERIOS ACR/EULAR PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

I. SÍNTOMAS OCULARES:

Una respuesta positiva a, al menos, 1 de las siguientes preguntas:

- ¿Ha presentado molestias por ojo seco diariamente, de forma persistente, durante más de 3 meses?
- ¿Tiene sensación recurrente de arenilla o tierra en los ojos?
- ¿Usa lágrimas artificiales más de 3 veces al día?

II. SÍNTOMAS ORALES:

Una respuesta positiva a, al menos, 1 de las siguientes preguntas:

- ¿Ha presentado sensación diaria de boca seca durante más de 3 meses?
- ¿Tiene, de forma recurrente o persistente, inflamación de glándulas salivales?
- ¿Ingiere frecuentemente líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos?

III. SIGNOS OCULARES:

Evidencia objetiva de compromiso ocular definido como el resultado positivo de, al menos, 1 de las siguientes 2 pruebas:

- Test de Schirmer, realizado sin anestesia (≤ 5 mm en 5 min)
- Tinción de rosa de Bengala u otra tinción corneal (≥ 4 puntos de acuerdo con el sistema de puntuación de Van Bijsterveld)

IV. HISTOPATOLOGÍA:

En glándulas salivales menores (obtenido en un sector de mucosa aparentemente normal), sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por un histopatólogo experto, con presencia de ≥ 1 foco, definido como un cúmulo de ≥ 50 linfocitos por 4 mm^2 de tejido glandular

V. EVIDENCIA OBJETIVA DE COMPROMISO DE GLÁNDULAS SALIVALES:

Definido por un resultado positivo de, al menos, 1 de las siguientes pruebas diagnósticas:

- Flujo de saliva de glándula no estimulada ≤ 1,5 ml en 15 min
- Sialografía parotídea mostrando sialectasias difusas (patrón “punctata”, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción en el conducto mayor
- Gammagrafía de glándulas salivales mostrando retardo en la captación, concentración reducida y/o retardo en la excreción del trazador

VI. SEROLOGÍA:

Presencia en suero de los siguientes autoanticuerpos:

- Anticuerpos anti-Ro (SSA) o anti-La (SSB), o ambos

REGLAS REVISADAS PARA LA CLASIFICACIÓN

- Para SS primario. En pacientes sin ninguna enfermedad potencialmente asociada, el SS primario se puede definir como lo siguiente:
  - Presencia de 4 de los 6 ítems, siempre y cuando uno de los ítems IV (histopatología) o VI (serología) esté presente
  - La presencia de 3 de los 4 ítems de los criterios objetivos (ítems III, IV, V, VI)
  - La clasificación del árbol de procedimiento representa un método alternativo válido para la clasificación, aunque este debería ser más apropiadamente utilizado en estudios clinicoepidemiológicos
- Para SS secundario. En pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (por ejemplo, otra enfermedad bien definida del tejido conectivo), la presencia del item I o item II más 2 de los items III, IV o V

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Antecedente de tratamiento previo con radiación en cabeza y cuello
- Infección por VHC
- Sida
- Linfoma preexistente
- Sarcoidosis
- Enfermedad de injerto contra huésped
- Uso de fármacos anticolinérgicos

VHC: virus de la hepatitis C.

CUADRO 70.2
CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR LA SJÖGREN'S INTERNATIONAL COLLABORATIVE CLINICAL ALLIANCE PARA EL SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

PARA CLASIFICAR COMO SS SE REQUIERE LA PRESENCIA DE, AL MENOS, 2 DE LOS SIGUIENTES 3 CRITERIOS OBJETIVOS

- Positividad en suero de anticuerpos anti-Ro (SSA), o anti-La (SSB), o factor reumatoide positivo y ANA ≥ 1:320
- Sialadenitis en biopsia de glándula salival labial definida como la presencia de ≥ 1 foco/4 mm^2
- Queratoconjuntivitis seca con una puntuación ≥ 3 en la tinción ocular (asumiendo que el paciente no esté usando colirios para glaucoma ni haya tenido cirugía corneal o blefaroplastia en los últimos 5 años)

SE EXCLUIRÁN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PREVIO DE:

- Antecedente de tratamiento previo con radiación en cabeza y cuello
- Infección por el VHC
- Sida
- Sarcoidosis
- Amiloidosis
- Enfermedad de injerto contra huésped
- Enfermedad relacionada con IgG 4

ANA: anticuerpos antinucleares;
VHC: virus de la hepatitis C.

rrollaron para su uso en investigación y se establecieron para distinguir un tipo específico de vasculitis de otros tipos de vasculitis, pero no para diferenciar pacientes con vasculitis de aquellos que no la tienen. El patrón oro fue el diagnóstico de vasculitis realizado por el experto en los 2 años previos. Esta clasificación no incluye la poliangeítis microscópica (PAM) ni considera los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Los criterios ACR para la granulomatosis con poliangeitis (Wegener) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss) tienen una especificidad del 92 y 99,7%, respectivamente, con una sensibilidad del 88,2 y 85%. Los criterios para la panarteritis nodosa tienen una precisión peor, con una especificidad del 86,6% y una sensibilidad del 82,2%. En 1994, la Conferencia de Consenso de Chapel Hill elaboró unas definiciones de vasculitis que incluían a la PAM y en las que tenían más peso las características histopatológicas. La reciente actualización de estas definiciones, publicada en 2012, ha añadido como nueva categoría las vasculitis asociadas a ANCA.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

En 1980, un subcomité del ACR desarrolló unos criterios de clasificación para la esclerosis sistémica (ES), cuya intención no era el diagnóstico sino la inclusión de pacientes en estudios clínicos (cuadro 70.3). Estos criterios se desarrollaron utilizando pacientes con ES difusa de larga evolución, por lo que tienen una utilidad limitada para identificar pacientes de corta evolución o con ES limitada. Desde el desarrollo de estos criterios ha habido grandes avances en el conocimiento de autoanticuerpos específicos asociados con diferentes subtipos de ES, así como de los hallazgos típicos en la capilaroscopia. En 2001, LeRoy y Medsger propusieron revisar esta clasificación para incluir casos tempranos de ES. Estos criterios para ES de inicio fueron validados en 2008. Recientemente, un comité conjunto del ACR y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ha propuesto unos nuevos criterios de clasificación para la ES, cuyo objetivo principal es distinguir a los pacientes con ES de aquellos que no tienen la enfermedad. La intención es que estos criterios sean aplicables a un amplio espectro de pacientes con ES, tanto de inicio como evolucionada. Esta clasificación incluye manifestaciones vasculares, inmunológicas y fibróticas, que se han definido de forma similar a los ítems ha-

CUADRO 70.3
CRITERIOS ACR 1980 PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

CRITERIO MAYOR

- Esclerodermia proximal: engrosamiento, retracción e induración simétrica de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas. Los cambios pueden afectar a toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco (tórax y abdomen)

CRITERIOS MENORES

- Esclerodactilia: los cambios arriba indicados pero limitados a los dedos de las manos
- Cicatrices digitales o pérdida de sustancia de los pulpejos de los dedos: áreas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida de tejido en los pulpejos, como resultado de isquemia
- Fibrosis pulmonar basal bilateral: patrón reticular de densidades lineales o lineonodulares bilaterales, más pronunciado en las porciones basales de ambos pulmones en un estudio radiológico de rutina. Puede tener la apariencia de moteado difuso o pulmón "en panal de abeja". Estos cambios no deben ser atribuibles a enfermedad pulmonar primaria

Se dice que una persona tiene esclerosis sistémica si reúne el criterio mayor o ≥ 2 criterios menores.

bitualmente utilizados para el diagnóstico en la práctica clínica. Se pretende que su utilización sea posible tanto en la práctica clínica diaria como en estudios clínicos. Estos nuevos criterios ACR/EULAR 2013 (tabla 70.4) han sido validados en una cohorte de 268 pacientes con ES y 137 controles, alcanzando una sensibilidad del 91% y una especificidad del 92%. Esto demuestra que permiten clasificar correctamente más pacientes como ES que los criterios clásicos de 1980.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Hasta la fecha se han publicado 12 *sets* de criterios de clasificación de las miopatías inflamatorias (MI), aunque ninguno de ellos se ha validado en estudios prospectivos y, por ello, su utilidad práctica es limitada. La clasificación más conocida y más utilizada es la clásica de Bohan y Peter de 1975 (tabla 70.5). Estos criterios no incluyen la miositis por cuerpos de inclusión y, por falta de especificidad, sobrediagnostican la polimiositis. Recientemente, los miembros de la International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS) y otros grupos colaborativos han iniciado un proyecto internacional multidisciplinar para desarrollar unos nuevos criterios de clasificación para las miositis en adultos y niños. El objetivo principal de esta iniciativa es elaborar unos criterios de clasificación que distingan las MI de otras patologías con manifestaciones similares y que diferencien entre los diversos subtipos de MI con una alta sensibilidad y especificidad.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

En 1999 se publicó el documento de consenso que proponía los criterios de clasificación preliminares para el síndrome antifosfolípido (SAF) definido. Estos criterios, elaborados en la reunión de Sapporo, han constituido la base del diagnóstico de SAF. En 2006 se publicó una modificación de los criterios originales conocida como los criterios de Sydney. Las novedades más significativas se refieren al apartado de laboratorio, ya que se amplió el tiempo exigido entre las 2 determinaciones positivas de anticuerpos antifosfolípido de 6 a 12 semanas, se definie-

TABLA 70.4

Criterios ACR/EULAR 2013 para la clasificación de la esclerosis sistémica

Ítem	Subítem	Puntuación
Engrosamiento cutáneo de los dedos de ambas manos extendiéndose proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente)	–	9
Engrosamiento cutáneo de los dedos de las manos (solo se tiene en cuenta la puntuación más alta)	■ Dedos hinchados	2
	■ Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas, pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales)	4
Lesiones en pulpejos (sólo se tiene en cuenta la puntuación más alta)	■ Úlceras en pulpejos	2
	■ Cicatrices puntiformes en pulpejos	3
Telangiectasia	–	2
Alteraciones en la capilaroscopia	–	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (la puntuación máxima es de 2)	■ Hipertensión arterial pulmonar	2
	■ Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud	–	3
Anticuerpos relacionados con la esclerosis sistémica (la puntuación máxima es de 3)	■ Anticentrómero	3
	■ Antitopoisomerasa I	3
	■ Anti-ARN polimerasa III	3

Estos criterios son aplicables a pacientes que se pretenda incluir en estudios de esclerosis sistémica. No son aplicables a pacientes con engrosamiento cutáneo en una localización distinta a los dedos o a los pacientes en los que un síndrome esclerodermiforme explique mejor sus manifestaciones (p. ej., dermopatía esclerosante nefrogénica, morfea generalizada, fascitis eosinofílica, escleredema diabético, escleromixedema, eritromelalgia, porfiria, liquen escleroso, enfermedad de injerto contra huésped, quiroartropatía diabética).
La puntuación total se determina por la suma total del peso máximo de cada categoría. Los pacientes con una puntuación ≥ 9 se clasifican como esclerosis sistémica definitiva.

TABLA 70.5

Criterios diagnósticos de polimiositis y dermatomiositis de Bohan y Peter 1975

Criterios individuales	
Debilidad muscular proximal y simétrica	■ Afección en la mayoría de los casos de cintura escapular y pelviana. En casos agudos o de larga evolución puede existir también debilidad distal
Elevación de enzimas musculares	■ Marcadores de lesión muscular: CPK, LDH, GOT, GPT o aldolasa
Alteraciones electromiográficas compatibles	■ Aumento de la actividad de inserción, con presencia de actividad en reposo, manifestada por fibrilaciones y ondas agudas positivas (diente en sierra) ■ Potenciales de unidad motora de características miopáticas con disminución de la amplitud y duración y aumento de la polifasia ■ Descargas peculiares repetitivas de alta frecuencia (seudomiotónicas)
Biopsia muscular compatible	■ Presencia de fibras degeneradas y necróticas, junto a un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos y macrófagos con algunas células plasmáticas y, ocasionalmente, polimorfonucleares en fases iniciales. El infiltrado se localiza perivascular y perifascicularmente
Lesiones cutáneas típicas	■ Erupción eritematosa de color rojo violáceo, moteada o difusa, localizada en párpados superiores (eritema heliotropo), mejillas, puente de la nariz, zona superior del tórax y proximal de los brazos ■ Pápulas de Gottron, que son pápulas o placas eritematosas violáceas que aparecen sobre prominencias óseas, especialmente sobre articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales, pero también sobre los codos, rodillas o maléolos
Criterios diagnósticos	
Polimiositis	■ Polimiositis definida: los 4 primeros criterios ■ Polimiositis probable: 3 de los 4 primeros criterios ■ Polimiositis posible: 2 de los 4 primeros criterios
Dermatomiositis	■ Dermatomiositis definida: criterio 5 más 3 de los 4 primeros ■ Dermatomiositis probable: criterio 5 más 2 de los 4 primeros. ■ Dermatomiositis posible: criterio 5 más 1 de los 4 primeros
Excluyendo	■ Enfermedad neurológica central o periférica ■ Infecciones del músculo ■ Ingesta de fármacos o tóxicos ■ Enfermedades musculares metabólicas ■ Rabdomiólisis de causa conocida ■ Enfermedades endocrinas ■ Historia familiar demostrativa de distrofia muscular ■ Presencia de granulomas sarcoideos en la biopsia

ron con exactitud los valores medio-altos de anticuerpos anticardiolipina y se incluyeron los anticuerpos específicos anti-β_2-glucoproteína I en situación de paridad con los previamente presentes, anticardiolipina y anticoagulante lúpico (tabla 70.6). Finalmente, dadas sus particulares características clínicas, se han propuesto unos criterios de clasificación específicos para el SAF catastrófico, que deben cumplir las siguientes características:

- Evidencia de afección de 3 o más órganos o tejidos.
- Evolución clínica en 1 semana o menos.
- Confirmación histopatológica de trombosis de pequeño vaso.
- Presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

Aunque ha habido varios intentos para establecer unos criterios diagnósticos para la enfermedad de Behçet (EB), los criterios más difundidos han sido los del Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet (ISGBD) de 1990. Estos son criterios de clasificación que pueden no detectar pacientes con manifestaciones incipientes o aquellos sin aftas orales. En 2006 se presentaron los Criterios Internacionales de la Enfermedad de Behçet (ICBD) que, con una sensibilidad del 94,8% y una especificidad del 90,5%, mejoran la utilidad diagnóstica de los anteriores. Con estos criterios, el

TABLA 70.6

Criterios Sydney 2006 (modificados de Sapporo) para la clasificación del síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos	
Trombosis vascular	■ Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, que ocurra en cualquier tejido u órgano, demostrado por criterios objetivos (imagen y/o anatomía patológica). Ausencia de inflamación en la pared vascular
Complicaciones del embarazo	■ Una o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales (según ecografía o examen directo) después de la semana 10 de gestación ■ Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales, antes de la semana 34 de gestación debido a preeclampsia grave o eclampsia o insuficiencia placentaria ■ Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la semana 10 de gestación, excluidas causas hormonales, cromosómicas o anatómicas maternas
Criterios de laboratorio	
Anticuerpos anticardiolipina	■ Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM en plasma o suero, a títulos medios o altos (> 40 GPL o MPL o al percentil 99), en 2 o más ocasiones separadas 12 semanas
Anticoagulante lúpico	■ Anticoagulante lúpico detectado en plasma en 2 o más ocasiones separadas 12 semanas
Anticuerpos anti-ß₂-glucoproteína	■ Anticuerpos anti-β_2-glucoproteína I IgG y/o IgM en plasma o suero (valores superiores al percentil 99), en 2 o más ocasiones separadas 12 semanas

El síndrome antifosfolípido se considera definitivo con la presencia de, al menos, 1 criterio clínico y 1 de laboratorio.

diagnóstico de EB se establece mediante un sistema de puntuación cuando esta resulta ≥ 3 puntos. En esta clasificación, además de no ser obligatoria la presencia de úlceras orales, se añaden las manifestaciones vasculares a los criterios previos del ISGBD. Los nuevos criterios incluyen los siguientes ítems:

- Úlceras orales recurrentes (1 punto): aftas menores, aftas mayores o úlceras herpetiformes observadas por el médico o paciente, las cuales deben haber recurrido al menos 3 veces en un período de 12 meses.
- Lesiones dérmicas (1 punto): eritema nodoso observado por el médico o paciente, seudofoliculitis o lesiones papulopustulares o nódulos acneiformes observados por el médico en un paciente postadolescente que no esté recibiendo corticosteroides.
- Lesiones vasculares (1 punto): aneurismas, oclusiones arteriales, trombosis venosas, varices o vasculitis coronaria.
- Prueba de la patergia positiva (1 punto): interpretada como positiva por el médico a las 24-48 h.
- Ulceración genital recurrente (2 puntos): ulceración aftosa o cicatriz observada por el médico o paciente.
- Lesiones oculares (2 puntos): uveítis anterior, uveítis posterior o células en el vítreo en el examen con lámpara de hendidura o vasculitis retiniana detectada por un oftalmólogo.

ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Al igual que con otras enfermedades, hay diversos criterios diagnósticos para la enfermedad de Still del adulto. En general, estos criterios están basados en la exclusión de otras enfermedades como las infecciones crónicas, los tumores y las enfermedades autoinmunes. Los criterios clásicos son los de Reginato, aunque los más utilizados son los propuestos por Yamaguchi (cuadro 70.4). Ambos *sets* incluyen los mismos criterios mayores pero, a diferencia de los de Reginato, los de Yamaguchi no incluyen la serositis entre sus criterios menores y consideran el factor reumatoide y a los anticuerpos antinucleares negativos como un criterio menor en vez de una exclusión.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

De los diversos criterios diagnósticos existentes, los más utilizados son los de Alarcón-Segovia, porque son fáciles de aplicar y tienen una especificidad y sensibilidad muy altas. Constan de 1 criterio serológico y 5 criterios clínicos.

- Criterio serológico: anti-RNP (+) > 1/1.600 (por hemaglutinación).

CUADRO 70.4

CRITERIOS DE YAMAGUCHI PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

CRITERIOS MAYORES

- Fiebre ≥ 39 °C ≥ 7 días de duración
- Artralgia de ≥ 2 semanas de duración
- Exantema típico: erupción macular o maculopapular, no pruriginosa, rosa-asalmonada, que suele aparecer durante la fiebre
- Leucocitosis (10.000/µl o más) con, al menos, el 80% de granulocitos

CRITERIOS MENORES

- Dolor de garganta
- Linfadenopatía y/o esplenomegalia: la linfadenopatía se define como la aparición reciente de tumefacción significativa de ganglios linfáticos, y la esplenomegalia como el aumento del bazo objetivado por palpación o ecografía
- Disfunción hepática: se define como un valor anormalmente elevado de transaminasas y/o LDH, que se relacione con esta enfermedad y no con alergia o toxicidad por fármacos o con otra causa. Para diferenciarlo se recomienda suspender el fármaco y observar si la función hepática vuelve a la normalidad antes de aplicar este criterio
- FR y ANA negativos: por los tests de rutina (nefelometría e inmunofluorescencia, respectivamente)

EXCLUSIONES

- Infecciones (especialmente sepsis y mononucleosis infecciosa)
- Neoplasias (especialmente linfoma maligno)
- Enfermedades reumáticas (especialmente poliarteritis nodosa y vasculitis de la artritis reumatoide con manifestaciones extraarticulares)

La clasificación como enfermedad de Still del adulto requiere 5 o más criterios que incluyan 2 o más criterios mayores. Todos los criterios se aplicarán en ausencia de otras explicaciones clínicas.
ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide.

- Criterios clínicos:
- – Edema de manos.
- – Sinovitis.
- – Miositis (probada por datos de laboratorio o mediante biopsia).
- – Fenómeno de Raynaud.
- – Acrosclerosis (con o sin esclerodermia proximal).

Para diagnosticar a un paciente de enfermedad mixta del tejido conectivo se requiere la presencia del criterio serológico y al menos 3 clínicos. La asociación de edema de manos, Raynaud y acrosclerosis requiere la adición de, al menos, 1 de los otros 2 criterios.

POLICONDRITIS RECIDIVANTE

Los criterios de clasificación más utilizados son los de McAdam modificados por Damiani y Levine en 1979. Según estos criterios son necesarios 3 o más de los siguientes hallazgos clínicos para el diagnóstico de policondritis recidivante:

- Condritis auricular bilateral.
- Poliartritis no erosiva seronegativa.
- Condritis nasal.
- Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, escleritis/epiescleritis o uveítis).
- Condritis del tracto respiratorio (cartílagos laríngeo y/o traqueal).
- Disfunción coclear y/o vestibular (sordera neurosensorial, tinnitus y/o vértigo).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Freire González M. Criterios diagnósticos y de clasificación de las enfermedades reumáticas. Sociedad Española de Reumatología [consultado 10-2012]. Disponible en: http://www.ser.es/practicaClinica/Criterios_Diagnosticos.php.

Linklater H, Pipitone N, Rose MR, Norwood F, Campbell R, Salvarani C, et al. Classifying inflammatory myopathies: comparing the perfomance of six existing criteria. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 767-9.

Miyakis S, Lochshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey LR, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.

Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012; 64: 2677-86.

Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. Artritis Care Res 2012; 64: 475-87.

Van de Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1747-55.

Página deliberadamente en blanco

71

RECURSOS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

E. DELGADO-FRÍAS ■ F. DÍAZ-GONZÁLEZ

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

Desde hace 15 años, la generalización del uso de internet ha facilitado enormemente nuestra capacidad para acceder a la información. Este hecho se ha combinado con una proliferación desordenada de portales de información en la red que, en algunos casos, hace difícil encontrar el recurso que realmente necesitamos y, en otros casos, favorece la desinformación al combinarse datos contrastados con opiniones individuales que pueden contener conflictos de intereses no declarados en las páginas *web*.

En este Capítulo hemos intentado recopilar de forma sistemática los recursos disponibles en la red que pueden ser de utilidad en el manejo de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, tanto para el médico como para los pacientes.

GENERALIDADES

En general, los mejores recursos *on line* para el reumatólogo se encuentran en las siguientes páginas *web:*

1. *Sociedad Americana de Reumatología:* http://www.rheumatology.org, donde, dentro de la pestaña de "practice management" de "clínical support", se puede encontrar entre otros:
   - Criterios de clasificación: http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Classification/Classification_Criteria_for_Rheumatic_Diseases/.

- Índices de actividad, como por ejemplo, el SLICC: http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Indexes/Damage_Index_for_Systemic_Lupus_Erythematosus/ o SLEDAI: http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Indexes/Systemic_Lupus_Erythematosus_Disease_Activity_Index_SELENA_Modification/.
- Guías de práctica clínica: http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Guidelines/Clinical_Practice_Guidelines.
- Bibliografía general de criterios, guías… por orden alfabético: http://www.rheumatology.org/Research/Bibliography/Bibliography_of_Criteria,_Guidelines,_and_Health_Status_Assessments_Used_in_Rheumatology__A/.
- Información para pacientes en español: http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Diseases___Conditions/.

2. *EULAR:* www.eular.org, donde encontrará en la pestaña de recomendaciones las siguientes:

- Classification and diagnosis criteria/response criteria:
  - EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI): Development of a consensus systemic disease activity index in primary Sjögren's syndrome.
- Recommendations for management (algunos ejemplos):
  - EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)
  - EULAR recommendations for the management of Behçet disease.

3. *Sociedad Española de Reumatología:* www.ser.es, donde se puede encontrar, en español, un resumen de recomendaciones generales (http://www.ser.es/practicaClinica/PracticaClinica.php) e información básica para pacientes sobre su enfermedad y tratamientos.
4. *American autoimmune related diseases association:* http://www.aarda.org; esta asociación norteamericana se encarga de fomentar y facilitar la colaboración en las áreas de educación, investigación y servicios a los pacientes con enfermedades autoinmunes, de una manera eficaz, ética y eficiente.
5. *National Guideline Clearinghouse:* http://www.guideline.gov/. Su misión es proporcionar, a los médicos y otros profesionales de la salud, un mecanismo accesible para obtener información detallada objetiva sobre guías de práctica clínica y promover su difusión, aplicación y uso.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Criterios de clasificación (véase Cap. 70)

Evaluación de la actividad (véase Cap. 68)

- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) SLE Damage Index (SDI).* Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996; 39: 363-9.

Guías y recomendaciones de manejo

- *ACR Guidelines for screening, treatment, management of lupus nephritis.* Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 797-808.
- *Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA). Recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis.* Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1771-82.
- *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erytematosus. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).* Bertsias GK, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 195-205.
- *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs.* Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 2074-82.
- *SER Consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus.* Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. Reumatol Clin 2013; 9: 281-296.
- *European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies.* Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombar-

dieri S, Boumpas D, Brey R, et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1269-74.

Asociaciones de pacientes

Federación española de lupus (FELUPUS): su objetivo general es coordinar la labor de las asociaciones afiliadas, unificando criterios y acciones entre todas para contribuir al mejor estado de los pacientes y familiares, tanto en el plano psicológico y social como en el sanitario (www.felupus.org).

SÍNDROME DE SJÖGREN

Criterios de clasificación (véase Cap. 70)

Evaluación de actividad

- *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI).* Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al; on behalf of the EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1103-9.
- *EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome.* Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al; EULAR Sjögren's Task Force. Ann Rheum Dis 2011; 70: 968-72.

Asociaciones de pacientes

Asociación española de Síndrome de Sjögren (AESS): entidad sin fines lucrativos formada por pacientes, familiares, colaboradores y personal sanitario, creada ante la necesidad de hacer frente común a las carencias sanitarias, sociales y personales que padecen los afectados de esta enfermedad. La revista *Gota a gota* es la publicación oficial y periódica de la AESS y se puede encontrar dentro de su página web oficial (aesjogren.org).

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Criterios de clasificación (véase Cap. 70)

Guías y recomendaciones de manejo

- *Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome.* Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2012; 157: 47-58.

  Se trata de una guía en la que se hacen recomendaciones desde el Brititish Committee for Standard in Haematology, sobre la manera en la que hay que determinar los anticuerpos en el laboratorio, en qué tipo de paciente deben ser testados y cómo hay que tratarlos (desde el punto de vista trombótico y obstétrico).
- *Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies.* Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, Erkan D, et al. Lupus 2011; 20: 206-18.

  Se trata de un documento de consenso sobre tromboprofilaxis primaria y secundaria en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, en el que se describen 6 recomendaciones de manejo.

VASCULITIS SISTÉMICAS

Criterios de clasificación (véase Cap. 70)

- *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.* Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11.
- *Evaluation and revision of the International Study Group Criteria for Behcet's disease.* Davatchi F, Schirmer M, Zouboulis C, Assad-Khalil S, Calamia KTl; on behalf of the International Team for the Revision of the International Study Group Criteria for Bechet's disease. Proceedings of the American College of Rheumatology Meeting; November 2007; Boston, MA. Abstract 1233.
- *Diagnosis/classification criteria for Behcet's disease.* Davatchi F. Patholog Res Int 2012; 2012: 607921.
- *The American College of Rheumatology 1990 criteria of the classification of polyarteritis nodosa.* Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. Arthritis Rheum 1990; 33: 1088-1093.
- *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis.* Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. Arthritis Rheum 1990; 33: 1101-7.
- *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis).* Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. Arthritis Rheum 1990; 33: 1094-100.

- *The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of giant cell arteritis.* Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. Arthritis Rheum 1990; 33: 1122-8.
- *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis.* Arend WP, Michel BA, Bloch DA Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. Arthritis Rheum 1990; 33: 1129-34.
- *American Heart Association 2004 revised criteria for diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease.* Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. Pediatrics 2004; 114: 1708-33.

Evaluación de actividad

- *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS): BVAS Update.* Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. Baillieres Clin Rheumatol 1997; 11: 422-47.
- *Birmingham Vasculitis Ativity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG).* Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB; for the International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. Arthritis Rheum 2001; 44: 912-20.
- *Five-factors Score (FFS) (for polyarteritis nodosa [PAN] and Churg-Strauss syndrome [CSS]).* Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 17-28.
- *Vasculitis Activity Index (VAI) for systemic necrotizing vasculitis.* Whiting-O'Keefe QE, Stone JH, Hellmann DB. Validity of a vasculitis activity index for systemic necrotizing vasculitis. Arthritis Rheum 1999; 42: 2365-71.
- *Vasculitis Damage Index (VDI) for the systemic vasculitides.* Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. Arthritis Rheum 1997; 40: 371-80.

Guías y recomendaciones de manejo

- *EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis.* Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al; European Vasculitis Study Group. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 310-7.
- *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for management of BD.* Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1656-62.

Asociaciones de pacientes

Asociación Española de Enfermedad de Behçet: ofrece, a través de internet, un lugar de información y encuentro a todas las personas que tienen relación con esta enfermedad, o que estén interesadas en conocerla y/o en colaborar con esta asociación (www.behcet.es). La AEVASI (Asociación Española de Vasculitis Sistémicas) está incluida dentro de la página *web* de la Federación Española de Enfermedades Raras.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Criterios de clasificación (véase Cap. 70)

- *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative.* Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1747-55.
- *Criteria for SSc subsets (limited cutaneous [lcSSc] and diffuse cutaneous [dcSSc]).* LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets, and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15: 202-5.
- *Criteria for early SSc.* LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001; 28: 1573-6.

Evaluación de actividad

- *Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon.* Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al; Scleroderma Clinical Trials Consortium. Arthritis Rheum 2002; 46: 2410-20.

- *The modified Rodnan Skin Score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis.* Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA Jr, Masi AT, D'Angelo WA, et al. J Rheumatol 1998; 25: 84-8.

Guías y recomendaciones de manejo

- *EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR).* Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al; EUSTAR Co-Authors. Ann Rheum Dis 2009; 68: 620-8.

Asociaciones de pacientes

Asociación Española de Esclerodermia: sin ánimo de lucro. Sus fines son informar, orientar, sensibilizar, promover la compresión social y ayudar al afectado de esclerodermia (www.esclerodermia.org).

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Criterios de clasificación

- *Polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) criteria.* Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 344-7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292: 403-7.
- *International consensus criteria for juvenile dermatomyositis (DM).* Brown VE, Pilkinton CA, Feldman BM, Davidson JE; on behalf of the Network for Juvenile Dermatomyositis, a working party of the Paediatric Rheumatology European Society (PReS). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 990-3.

Evaluación de actividad, manejo y recomendaciones de tratamiento

- *Myositis, Adult and Juvenile, Preliminary Definitions of Improvement.* Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, Ruperto N, James-Newton L, Reed AM et al; for the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. International Consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. Arthritis Rheum 2004; 50: 2281-90.

Asociaciones de pacientes

Federación española de enfermedades neuromusculares: unión de asociaciones de personas afectadas por patologías neuromusculares, que promociona todo tipo de acciones y actividades —divulgación, investigación, sensibilización e información— destinadas a mejorar la calidad de vida, integración y desarrollo de los afectados/as. Dentro de su página *web* está incluida información sobre las miopatías inflamatorias (http://www.asem-esp.org).